



Universidade Nova de Lisboa

Instituto de Higiene e Medicina Tropical

**Genómica em Saúde pública – a integração da área
nos serviços de saúde de Portugal**

Marta Sofia de Magalhães Martinho

**DISSERTAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA E
DESENVOLVIMENTO**

(Outubro, 2017)



Universidade Nova de Lisboa

Instituto de Higiene e Medicina Tropical

Genómica em Saúde pública – a integração da área nos
serviços de saúde de Portugal

Autor: Marta Sofia de Magalhães Martinho

Orientador: Prof. Doutor Luis Lapão

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestrado em Saúde Pública e Desenvolvimento

AGRADECIMENTOS

Ao finalizar esta dissertação, queria expressar o meu agradecimento a todas as pessoas que contribuíram de alguma forma para a realização deste projeto e para esta dissertação de mestrado:

Ao **Instituto de Higiene e Medicina Tropical - Universidade Nova de Lisboa** pelas instalações e pelo material disponibilizado para a realização deste projeto.

À **coordenação do curso de mestrado** pela disponibilidade e pela aceitação deste tema de dissertação de mestrado.

Ao **Professor Doutor Luís Lapão** por ter aceitado ser o orientador neste projeto, pela ajuda e ideias fornecidas para a criação e desenvolvimento do projeto, pela compreensão durante todo o percurso, pelo tempo disponibilizado para a realização do projeto e esclarecimento de dúvidas e pela disponibilidade para a revisão desta dissertação.

Aos **convidados** que participaram neste projeto, pelo interesse demonstrado no tema deste projeto e pela disponibilidade para participar e contribuir com as suas experiências e conhecimento, essencial para a realização deste estudo. Um agradecimento especial a todos os que contribuíram para a realização e revisão do documento de transmissão dos principais resultados deste estudo (*policy paper*).

Aos meus **patrões**, da empresa onde trabalhei durante o mestrado e onde trabalho, pela compreensão e flexibilidade que me permitiu percorrer esta etapa e concluí-la.

À minha **família** pelo apoio incondicional, não só durante esta etapa, mas também ao longo da minha vida, principalmente na transmissão de conhecimentos, experiência e valores.

Aos meus **amigos** pelo apoio demonstrado e pela disponibilidade para ajudar em qualquer problema que surgisse.

RESUMO

A genómica em saúde pública envolve várias áreas para a aplicação e integração do conhecimento da genómica e das novas tecnologias na saúde pública, com o objetivo de melhorar a saúde da população de forma responsável e efetiva. O reconhecimento desta área surgiu com o facto da genética permitir identificar os genes envolvidos em diversas doenças genéticas, causadas por alterações monogénicas ou somáticas, e compreender doenças multifatoriais (interação de fatores ambientais ou estilos de vida com o genoma humano), e também com o conhecimento e tecnologias gerados após a sequenciação completa do genoma, tendo cada vez mais impacto nas práticas médicas.

O presente estudo foi desenvolvido no Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova de Lisboa e teve como objetivo a compreensão da situação atual da genómica em Portugal, particularmente nos serviços de saúde, e da forma como está integrada na saúde pública do país e o estudo das melhores formas de integrar a genómica nos serviços de saúde. Foi realizada uma revisão da literatura para recolher informações sobre a área da genómica em saúde pública e para fornecer um suporte para desenvolver um *policy paper*, documento de comunicação para problemas de resolução política. No seguimento do desenvolvimento de um primeiro rascunho deste documento, foi realizado um *focus group* com quatro especialistas para discutir o tema deste estudo, para abordar seis questões pertinentes para esta área e para validar o *policy paper* e sugerir recomendações a acrescentar no documento.

Neste estudo, apurou-se a importância de rever-se a prescrição de testes genéticos por parte dos médicos em Portugal, para que estes possam identificar precocemente indivíduos em risco de desenvolver doenças e para aplicar este tipo de testes (p. e. rastreios genéticos) na população com o objetivo prevenir doenças. A prevenção é um ponto fundamental para ajudar a diminuir a mortalidade e morbilidade e para diminuir os custos da saúde em Portugal. A farmacogenómica, a medicina ocupacional (identificação de subgrupos de risco), os estudos populacionais (biomarcadores de suscetibilidade) e o estudo do genoma de microrganismos são exemplos em que se verificou contribuições da genómica para a saúde pública, requerendo mais investigações em Portugal. Deste modo, os primeiros passos para integrar a genómica na saúde pública passam pelas doenças raras e rastreios neonatal, já verificado em Portugal. Mas, para tal, existe uma necessidade de desenvolver novas competências nos profissionais de saúde, principalmente a nível da comunicação, bioinformática e educação em genética e genómica, e consequentemente de criar novas profissões para acompanhar a evolução da área, com a interação dos vários serviços públicos e privados e tendo em atenção as implicações éticas, legais e sociais. A legislação Portuguesa para a genética e os testes genéticos foi descrita como restrita e a carecer de alterações.

Em suma, destacou-se os benefícios que a genética e a genómica podem fornecer aos serviços de saúde e à saúde pública, seja na prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças ou até mesmo na economia.

Palavras-chave: Genómica; Genética; Saúde Pública; Serviços de Saúde.

ABSTRACT

Public health genomics involves multiple scientific areas for the application, and integration of genomic knowledge and new technologies in public health, with the aim of improving population health in a responsible and effective way. The recognition of this area emerged from the fact that genetics allows the identification of genes involved in genetic diseases caused by mutations in a single gene or by somatic mutations and understand multifactorial diseases (interactions between environmental or life style factors with human genome), and with the impact in medical practices of the knowledge and technologies generated after complete human genome sequencing.

This study was developed in Instituto de Higiene e Medicina Tropical of Universidade Nova de Lisboa, and the purpose was to understand the Portugal current situation of genomics, particularly in health services, and how is integrated in the country public health, and the study of the better ways to integrate genomic in health services. The methodology used was a literature review to collect informations about public health genomic and to support the policy paper development, as a communication article for problems with political resolution. Afterward, the development of the first paper draft, a focus group took place to discuss the thematic and six important questions with four specialists, and to suggest recommendations and to validate the paper.

In this study, we found out the importance of the doctor's genetic tests prescriptions revision in Portugal, to provide early identification of individual in risk of develop diseases and to administrate this type of tests (for example genetic screening) in population, aiming the diseases prevention. Farmacogenomics, occupational medicine (subgroups risks identification), population studies (susceptibility biomarkers) and the microorganisms genome study are examples of genomics contributions for public health, however, further research is needed. The first steps to integrate genomics in public health are the rare diseases and neonatal screening, already taken in Portugal. However, competences development is required for health professionals at communication, at bioinformatic and at genetic and genomic educational level, and therefore create new jobs to follow the evolution of this area, integrating several public and private services and taking account the ethic, legal and social implications. The Portuguese legislation for genetics and genetic tests was described as restrict and in need for changes.

In conclusion, the genetic and genomics benefits for health services and public health were highlighted in diseases prevention, diagnose and treatment, and in the country economy.

Key-words: Genetics; Genomics; Public Health; Health Services.

ÍNDICE

| | | |
|--------|--|----|
| I. | Introdução..... | 1 |
| II. | Enquadramento teórico | 5 |
| 1. | Revisão da literatura | 5 |
| 1.1. | Ferramentas para a aplicação da Genética e Genómica na Saúde Pública | 8 |
| 1.1.1. | Testes genéticos | 9 |
| 1.1.2. | Farmacogenómica | 12 |
| 1.1.3. | Genética Médica | 14 |
| 1.1.4. | Bioinformática | 15 |
| 1.2. | Campos da aplicação da Genética e da Genómica na Saúde Pública | 16 |
| 1.2.1. | Obesidade..... | 18 |
| 1.2.2. | Cancro | 18 |
| 1.2.3. | Diabetes | 19 |
| 1.2.4. | Doenças cardiovasculares | 20 |
| 1.2.5. | Doenças infecciosas..... | 21 |
| 1.2.6. | Doenças raras | 22 |
| 1.3. | A integração da Genética e Genómica nas políticas e nas práticas de saúde pública..... | 23 |
| 1.3.1. | Áreas de intervenção na saúde pública | 25 |
| 1.3.2. | Políticas de saúde pública | 33 |
| 1.3.3. | Custos..... | 35 |

| | | |
|--------|--|----|
| 1.4. | A implementação da Genómica ao nível Internacional, Europeu e Nacional.. | 37 |
| 1.4.1. | Exemplos de países com projetos de integração da genómica | 39 |
| 1.4.2. | Portugal e a genómica | 41 |
| 2. | Objetivos e questão de investigação | 41 |
| III. | Material e métodos..... | 43 |
| 1. | Revisão da literatura | 44 |
| 2. | <i>Policy Paper</i> | 45 |
| 3. | <i>Focus group</i> | 47 |
| IV. | Resultados e discussão..... | 51 |
| V. | Conclusão..... | 65 |
| VI. | Referências..... | 67 |
| VII. | Anexos | 77 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Esquema representativo da incorporação do conhecimento genético para a tradução da investigação na saúde da população. Fonte: https://epi.grants.cancer.gov/blog/archive/2012/10-16.html , acesso: 30/09/2017. | 2 |
| Figura 2 – Aplicações primárias da utilização da informação genética nos cuidados de saúde, adaptado de Phillips et al. (2004). | 9 |
| Figura 3 – Registo de Testes Genéticos (GTR) da página web NCBI, agrupados pelos diferentes tipos a) e agrupados pela quantidade, em milhares, de testes anual inserida no website b). Fonte: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/ , acesso: 25/07/2017..... | 10 |
| Figura 4 – Esquema representativo da interação entre a utilização do conhecimento genómico, da produção de conhecimento e as possíveis aplicações, adaptado de Delaney, Hultner et al. (2016) | 17 |
| Figura 5 – Quadro concetual do conceito <i>enterprise</i> da Genómica em saúde pública que envolve a geração de conhecimento com o objetivo de melhorar a saúde da população, adaptado de Boccia, Brand et al. (2009). | 24 |
| Figura 6 - Esquema representativo das possíveis áreas de intervenção da saúde pública para uma eficaz integração da genómica (Brand and Brand, 2012). | 27 |
| Figura 7 – Esquema representativo do método contínuo da tradução da investigação na medicina genómica de acordo com Khoury, Gwinn et al. (2007). | 29 |
| Figura 8 – Gráfico dos custos da sequenciação do genoma humano e as mudanças ao longo dos anos (em dólares), NHGRI. Fonte: https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/ , acesso 20/08/2017. | 36 |
| Figura 9 - Resumo das instituições e <i>networks</i> envolvidas na integração e tradução do conhecimento e tecnologias genómicas na saúde pública, adaptado de Angela Brand – PHGEN em European Health Forum Gastein. Fonte: http://www.phgen.eu/typo3/fileadmin/downloads/A_Brand.pdf , acesso: 10/10/2017... | 40 |

Figura 10 – Resumo das novas competências e novas profissões que surgem e podem surgir da integração da genômica na saúde pública..... 62

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Classificação do sistema de triagem dos testes e aplicações genómicas (Marzuillo, De Vito et al., 2014). | 12 |
| Tabela 2 – Exemplos de polimorfismos genéticos com relevância clínica, que influenciam o metabolismo e efeito de fármacos (adaptado de Spear et al. (2001); Hiratsuka, Sasaki et al. (2006))...... | 13 |
| Tabela 3 – Contribuições da informação genómica para a oncologia (Bertier et al., 2016). | 19 |
| Tabela 4 – Contribuições das principais prioridades da saúde pública na genómica (Khoury, 2011). | 33 |
| Tabela 5 - Resumo dos problemas associados aos testes e serviços genéticos, o impacto que tem na saúde pública e possíveis soluções discutidas. | 53 |
| Tabela 6 – Sugestões para possíveis soluções e recomendações com contributo positivo para Portugal. | 64 |

ÍNDICE DE ANEXOS

| | |
|--|----|
| Anexo 1 – Guião para a realização do <i>focus group</i> | 79 |
| Anexo 2 – Apresentação de iniciação ao tema do <i>focus group</i> | 83 |
| Anexo 3 – Documento <i>Policy paper</i> desenvolvido após a realização da revisão da literatura e do <i>focus group</i> | 87 |

ABREVIATURAS – ORDEM ALFABÉTICA

ACES – Agrupamento de Centros de Saúde

ACCE – *Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility and Ethical, legal and social implications*

ADN – Ácido desoxirribonucleicos

AETMIS – *Agence d’Evaluation des Thecnologies et des Modes d’Intervention en Santé*

ARN – Ácido ribonucleico

BeMGI - *Belgian Medical Genomics Initiative*

CDC – *Center for Disease Control and Prevention*

CSP – Cuidados de Saúde Primários

DGS – Direção Geral de Saúde

DZPHG – *German Center for Public Health Genomics*

EFTA-EEA – Associação Europeia de comércio Livre – Área Económica Europeia

EGAPP – *Evaluation of Genomic Application in Practive and Prevention*

EGFR – *Epidermal Growth Factor Receptor*

ELSI - Implicações éticas, legais e sociais

ER – Receptor de Estrogénio

EU – União Europeia

EUA – Estado Unidos da América

EUnetHTA – *European Network for Health Technology Assessment*

FH – *Familial Hypercholesterolemia*

FISH – *Flurescence In Situ Hybridization*

FTO – *Fat mass and Obesity-associated*

GAPH – *Genomics and Personalized Health*

GRaPHInt – *Genome based Research and Population Health International Network*

GTR – *Genetic Testing Registry*

GWAS - *Genome Wide-Association Study*

HBOC – *Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome*

HGP – Projeto do Genoma Humano

HLA – Antígeno de Leucócitos Humanos

HuGENet – *Human Genome Epidemiology Network*

IMC - Índice de Massa Corporal

LS – *Lynch Syndrome*

MC4R - *α -melanocortin-stimulating hormone receptor*

MEDLINE – Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica

NCBI – *National Center for Biotechnology Information*

NOPHG – *National Office of Public Health Genomics*

NPP – *National Prevention Plan*

NuGO – Associação de Universidades e Institutos de Investigação

OECD – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OMIM – *Online Mendelian Inheritance in Man*

PHG – *Public Health Genomics*

PHGEN - *Public Health Genomics European Network*

PHGU – *Public Health Genetics Unit*

SI – Sistemas de Informação

SNP – *Single Nucleotide Polymorphisms*

STOA – *Science and Technology Options Assessment*

TOGEN – *Turkish Center for Health and Personalized Medicine*

WES – *whole exome sequencing*

WGS – *Whole Genome Sequencing*

WHO – *World Health Organization*

I. Introdução

Ao longo das últimas décadas, os avanços que surgiram através da investigação do genoma revolucionaram o papel dos genes na saúde e doenças (Khoury, 1997), ditando que o ADN e ARN determinam não só a causa de doenças monogénicas, mas também predisposições para doenças comuns. Para além dos novos conhecimentos, surgem novas tecnologias que permitem analisar mutações genéticas ao nível genómico e compreender os sistemas biológicos, epigenómicos, os efeitos pleiotrópicos (efeitos múltiplos de um gene) e a significância dos factores ambientais (p. e. agentes químicos, nutrição ou comportamentos) na relação causal das doenças (p. e. doenças cardiovasculares, cancro, desordens psiquiátricas ou doenças infecciosas) (Brand et al., 2008).

O Projeto do Genoma Humano (HGP) é o maior exemplo da importância do genoma para a saúde, mais especificamente para a saúde pública, na compreensão das relações entre as variações genéticas e o risco de doenças (Noonan, 2002). A sequenciação do genoma humano foi extremamente importante, permitindo a identificação de polimorfismos durante e após o projeto, tornando-os alvo de estudo (Noonan, 2002). No entanto, antes e durante o projeto, várias figuras importantes consideravam que iria desvendar-se “tudo” associado ao genoma humano, mas a identificação dos genes e de polimorfismos gerou muitas questões, havendo ainda um longo caminho a percorrer e muitos estudos a desenvolver para compreender a relação entre os genes, as variações genéticas e as doenças (Check Hayden, 2010). Deve-se referir também a necessidade de tradução e promoção destas novas informações para possibilitar a redução da morbilidade e mortalidade associada às doenças.

Os avanços nos conhecimentos e nas tecnologias genómicas devem ser traduzidos para a saúde pública para melhor compreensão da causa das doenças e das práticas que permitirão aos serviços de saúde mudar as suas estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento. Vários exemplos podem referir a importância da genómica nesta área, como a utilização do perfil genómico para identificar indivíduos suscetíveis a determinadas doenças comuns complexas para direcioná-los para o rastreio e aconselhamento (Robinson, 2016). O conhecimento genómico tem evoluído em certas

áreas, como a diabetes, que requer alterações urgentes na prevenção, porém os profissionais parecem relutantes em tirar conclusões das evidências existentes (Hoffmann et al., 2007). No caso das doenças infecciosas, os incidentes ou surtos podem ser prevenidos com recurso à utilização de conhecimento com base no genoma (Cooke and Hill, 2001). Deste modo, e devido à complexidade da integração da genômica na saúde pública, é essencial debruçarmo-nos sobre as principais funções da saúde pública, designadamente o *assessment*, *policy development* e *assurance*, para que os avanços da saúde pública acompanhem o conhecimento proveniente da genômica (Noonan, 2002).

Com a integração da genética e da genômica na saúde pública surgem novas oportunidades e desafios para os quais os decisores políticos devem estar atentos, como melhorar a proteção do consumidor, monitorar as implicações da genética para a saúde, objetivos políticos sociais e ambientais e assegurar a utilização dos avanços genéticos no tratamento e também na prevenção de doenças (Brand, Brand et al., 2008). A criação de políticas genéticas e de programas requer um processo demorado e coordenado para que as decisões sejam baseadas na evidência de investigações científica. Deste modo, deve ser implementado, na saúde pública, um modo de tomada de decisões baseadas na evidência, de maneira a que o conhecimento e as novas descobertas sejam aplicados nas práticas dos cuidados de saúde, com benefícios para a população (figura 1).

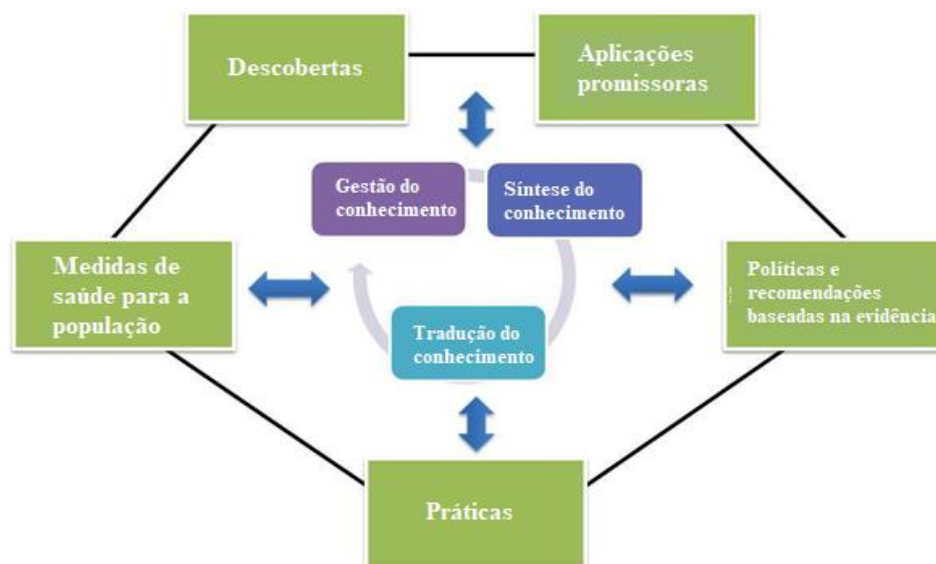


Figura 1 – Esquema representativo da incorporação do conhecimento genético para a tradução da investigação na saúde da população. Fonte: <https://epi.grants.cancer.gov/blog/archive/2012/10-16.html>, acesso: 30/09/2017.

A área de *Public Health Genomic* (PHG) foi estabelecida em *Bellagio* e pode ser definida como “a tradução responsável e efetiva do conhecimento baseado no genoma e tecnologias em políticas públicas e serviços de saúde para o benefício da saúde da população” (Brand, Brand et al., 2008). Esta área foi adotada por vários países, como por exemplo, a Itália que integrou no seu Plano de Prevenção Nacional a genómica, com a intenção de uma utilização mais adequada do conhecimento e das tecnologias genéticas (Simone et al., 2013). No entanto, a introdução da genómica, seja a nível da prevenção, diagnóstico ou tratamento, requer uma intensa investigação nesta nova área e em áreas associadas, e para tal é necessário que exista investimentos para que seja conhecido o potencial da aplicação do conhecimento acerca do genoma nas práticas clínicas dos cuidados de saúde públicos e privados. A investigação será importante para o desenvolvimento de evidência necessária para demonstrar os benefícios desta implementação e exemplos de que a informação genómica pode melhorar os resultados na saúde de uma forma segura, eficaz e custo-efetiva.

A colaboração internacional é pertinente para promover o papel da genética na saúde pública, a investigação e a aplicação das tecnologias genómicas. No caso de Portugal, existe a necessidade de compreender de que forma a genómica está envolvida na saúde da população ou a possibilidade de envolver a genómica com o intuito de melhorar a saúde da população e os serviços de saúde. Desta forma, deve-se identificar as doenças prioritárias nas quais possa ser aplicado o conhecimento/evidência genética e genómica sobre essas doenças, os avanços na área e as possíveis aplicações da genómica, bem como as intervenções, programas e políticas que podem ser implementadas para a melhoria da saúde, da prevenção, do diagnóstico e do tratamento de doenças. Como tal, para a inclusão desta informação na saúde pública pode-se destacar a importância da monitorização dos determinantes da saúde, a avaliação do impacto de políticas e prestações de cuidados, a formação de profissionais qualificados, a investigação como suporte de informação nas intervenções e o apoio de *stakeholders*, tendo em consideração a necessidade da comunicação e promoção a profissionais de saúde e comunidade (Brand and Brand, 2012).

Desta forma, surge este estudo da “Genómica em saúde pública”, para compreender a situação de Portugal relativamente à inserção da genómica no Sistema

Nacional de Saúde, bem como a importância que esta tem e poderá ter na saúde pública do país. Assim, sucedeu a realização de uma revisão da literatura existente relacionada com a genómica e a saúde pública, para enquadramento teórico, ajudando melhor a compreender esta temática e fornecendo informação para a realização de um *policy paper* e de um *focus group* com um grupo de especialistas da área e de áreas relacionadas com esta, onde se pretende discutir o tópico e a integração da genómica nos serviços de saúde do país e aprovar o *policy paper* desenvolvido. Os resultados e conclusões obtidos também foram introduzidos no *policy paper*, tendo este como objetivo a transmissão de tal informação e da sua pertinência para a saúde pública do país, fornecendo juntamente recomendações para melhorar os serviços de saúde. Este estudo tem como desígnio a “Genómica em Saúde Pública – a integração da área nos serviços de saúde de Portugal” uma vez que é imperativo compreender primeiramente a situação do país face a esta problemática e produzir evidência que auxilie em mudanças positivas na saúde pública com base na genómica.

II. Enquadramento teórico

1. Revisão da literatura

Os avanços tecnológicos, as alterações climáticas e as alterações socioeconómicas e sociodemográficas levaram a mudanças no padrão da saúde e doença a nível global, com a incidência das doenças infecciosas a diminuir enquanto se verifica o aumento da mortalidade e morbilidade causada por doenças crónicas (OECD., 2013). No entanto, houve um aumento do conhecimento das causas das doenças crónicas e infecciosas e também da prevenção e tratamento dessas doenças, provocando impacto positivo nas práticas e políticas da saúde pública (OECD., 2013).

A saúde pública tem como objetivo principal promover e proteger a saúde da comunidade e o bem-estar da população geral de forma sustentável, fornecendo serviços de saúde equitativos, de qualidade e acessíveis, e em cooperação com vários setores e profissionais de saúde, assim, pode ser definida como “a arte e a ciência de prevenir doenças, prolongar a vida e promover a saúde através de esforços organizados da saúde” (Acheson, 1988). Para além do aumento das doenças crónicas, existem outros desafios que a saúde pública pode enfrentar, como o caso da crise económica e da globalização, e a forma como a economia pode afetar os índices de saúde pública, como o aumento da desigualdade entre a população, do envelhecimento da população, da mobilidade e urbanização e das alterações climáticas e poluição (McMichael and Butler, 2006). Ao estudar estes fatores, é possível para os profissionais de saúde pública desenvolverem intervenções que contribuam para a melhoria da saúde da população.

As novas tecnologias e a investigação também podem ter um grande impacto na saúde da população e contribuir indiretamente para o desenvolvimento da economia. Na última década, houve muitos avanços na genética e na genómica e em outras áreas associadas, gerando novas perspetivas na compreensão das doenças e novas formas de combater os problemas da saúde com potencial na biomedicina e nos cuidados de saúde (OECD., 2013).

A genética é definida como o estudo da hereditariedade e a genómica pelo estudo dos genes e das suas funções e os mecanismos associados (World Health

Organization, 2002). Atualmente sabe-se que o ADN determina a causa de doenças monogénicas, mas também determina a predisposição para doenças comuns (“suscetibilidades”) (Brand, 2005). Novas tecnologias têm surgido e outras têm vindo a ser desenvolvidas, permitindo a análise de mutações genéticas e a compreensão dos fatores ambientais (agentes químicos, nutrição, comportamento) na causa de doenças multifatoriais (cancro, diabetes, osteoporose, doenças cardiovasculares e cerebrovascular, desordens psiquiátricas, alergias e doenças infecciosas), que se devem a interações complexas entre variações de múltiplos genes e o ambiente (Aswini and Varun, 2010). Estes avanços na genómica contribuem para a produção de novas tecnologias, serviços e investigações inovadoras, nas áreas da farmacêutica, prevenção, diagnóstico e tratamento e gestão de doenças (Manolio and Green, 2011).

Com o reconhecimento da genómica como uma área importante na inovação e desenvolvimento da saúde pública e dos cuidados de saúde, surge assim a Genómica em Saúde Pública (*Public Health Genomics*), estabelecida em 2005 em *Bellagio* (Boccia et al., 2009). Esta área foi definida por Muin Khoury (Diretor do *Office of Public Health Genomics*, CDC – *Center for Disease prevention and Control*) como um departamento multidisciplinar focado na aplicação efetiva e responsável do conhecimento com base no genoma e da tecnologia para melhorar a saúde da população, utilizando várias ciências sustentadas cientificamente e tendo em atenção as implicações éticas, legais e sociais. Mais detalhadamente, Brand and Brand (2012) descrevem *Public Health Genomics* como uma área cuja finalidade passa pela integração do conhecimento com base no genoma na saúde pública de uma forma responsável e efetiva, e mais especificamente pelo desenvolvimento de uma estratégia científica de avaliação do papel da informação genómica na saúde das populações e por assegurar o uso dessa informação de forma apropriada e equitativamente. Os estudos desenvolvidos devem fornecer aos profissionais de saúde pública um suporte de evidência e rigoroso para avaliar os testes genéticos e outras tecnologias na transição para as práticas clínicas e para a saúde pública, através da colaboração entre profissionais da saúde pública, geneticistas, economistas, decisores políticos, *stakeholders* e grupos da comunidade (Brand and Brand, 2012).

A medicina (p.e. genética humana, cardiologia, oncologia ou psiquiatria), a genética comunitária e a genómica em saúde pública podem complementar-se, diferenciando-se pelo foco na identificação da presença de uma doença. Ou seja, os médicos utilizam os testes genéticos e na prática clínica utilizam os biomarcadores (células, moléculas, genes, produtos de genes, enzimas, entre outros que possam indicar a alteração na expressão de uma proteína que se correlaciona com o risco ou progressão de doença), enquanto que na genómica em saúde pública aplicam a informação obtida das variantes genómicas e de outros determinantes da saúde nos sistemas de saúde (Brand and Brand, 2012). Nos próximos anos, os avanços e as técnicas da genética molecular irão trazer benefícios para prevenção e para os cuidados de saúde (Aswini and Varun, 2010). Como podemos notar nos serviços oferecidos pelos laboratórios, como a deteção de mutações, a análise de predisposição a doenças, o diagnóstico pré-natal, a informação acerca dos possíveis riscos na gravidez devido às influências genéticas e como prevenir, testes de identidade ou *DNA fingerprinting*, entre outros. De acordo com o *website* da Genetests (www.genetests.org, acesso: 18/09/2017), estão disponíveis 68,307 testes para 5,060 doenças, e mais estão a ser desenvolvidos para as práticas clínicas.

Não só a investigação nas diversas áreas da genética e da genómica são de elevada importância na saúde pública, seja pelo conhecimento gerado ou pelas técnicas e tecnologias desenvolvidas, que contém diversas utilidades, como também é essencial uma melhor compreensão dessa informação por parte dos profissionais dos cuidados de saúde. Apesar dos avanços da genómica aumentarem o potencial para as intervenções médicas preventivas, o risco para os pacientes também aumenta, pelo que é importante desenvolver *guidelines* de qualidade e controlo para a realização dos testes, aconselhamento genético aos pacientes para a compreensão dos resultados, desenvolvimento de mecanismos éticos, legais e sociais para a proteção dos pacientes e da informação genética, e assegurar serviços de qualidade com avaliação e monitorização dos mesmos (Brand, Brand et al., 2008).

Para além do conhecimento dos profissionais de saúde, dos pacientes e das implicações éticas, legais e sociais, existem outras preocupações na integração do conhecimento genómico e das tecnologias desenvolvidas com base no genoma nas

práticas, nas políticas e nos estudos da saúde pública. Como exemplo, na prestação dos cuidados de saúde, passando a ser individualizados e orientados com base nos resultados de testes genéticos preditivos (Brand and Brand, 2012). Deste modo, deve-se direcionar o esforço para o diálogo entre os principais *stakeholders* (indústria, governo, reguladores, profissionais de saúde e população) para a integração da ciência genética e molecular na promoção da saúde e na prevenção de doenças (Brand and Brand, 2012). As intervenções providenciadas por estes *stakeholders* vão ser questionadas pelos sistemas de saúde, para que sejam asseguradas as mais “corretas”, de forma “correta”, na ordem e no tempo “correto”, e no local “certo” consoante os conceitos de avaliação das necessidades e tecnologias de saúde, gestão de qualidade e impacto político, prioridade e alvos da saúde, e gestão e integração dos cuidados de saúde, respetivamente (Brand and Brand, 2012).

1.1. Ferramentas para a aplicação da Genética e Genómica na Saúde Pública

Pode ser considerada como informação genética qualquer informação relativa aos genes ou aos seus produtos ou então características inerentes a estes que pode provir de um indivíduo ou de um membro familiar (Sequeiros et al., 2012). As informações podem declarar o estado de portador do indivíduo, o aumento da probabilidade de desenvolver uma doença ou até mesmo a sensibilidade a substâncias, e podem ser provenientes de testes de laboratórios a genes específicos ou cromossomas, de exames médicos ou do histórico familiar (Sequeiros, Paneque et al., 2012).

Dependendo do tipo de informação genética, esta pode ser utilizada com diferentes finalidades (figura 2) e nos cuidados de saúde pode ser aplicada à prevenção, diagnóstico e tratamento.

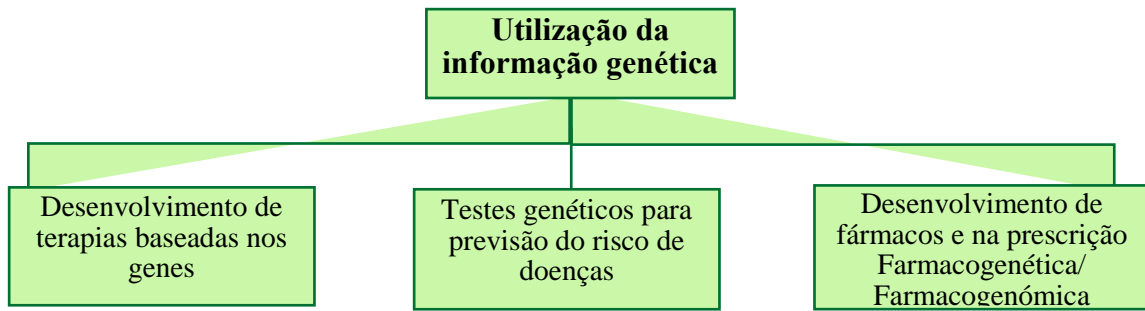


Figura 2– Aplicações primárias da utilização da informação genética nos cuidados de saúde, adaptado de Phillips et al. (2004).

Na figura 2 podemos verificar as principais aplicações da informação genética, nomeadamente a utilização de testes genéticos para a previsão do risco de desenvolver uma doença e a utilização de informação genética para orientar o desenvolvimento de fármacos e a sua prescrição (farmacogenética e farmacogenómica).

O crescimento que se tem verificado nos testes genéticos centra-se em testes que possibilitem o diagnóstico de doenças, prever o risco de doenças ou prever a resposta a fármacos, podendo haver um impacto positivo e/ou negativo nos cuidados de saúde e nos custos que a sua integração envolve (Phillips, Veenstra et al., 2004). Estes impactos devem ser considerados na avaliação do potencial dos testes antes da sua distribuição, pelo que a passagem deste tipo de testes para o mercado requer que os provedores tenham formação especial em medicina genómica (Phillips, Veenstra et al., 2004).

1.1.1. Testes genéticos

Os testes genéticos podem ser considerados o elo que faz a ligação entre o conhecimento e a aplicação, tendo beneficiado com as variantes genéticas com impacto na saúde reveladas pelo Projeto do Genoma Humano (HGP). Os testes genéticos são definidos pela Comissão Europeia como “qualquer teste que envolva dados genéticos, mais especificamente, deteta a ausência ou presença de, ou alteração em, um gene ou cromossoma, incluindo variantes ou outros polimorfismos inerentes. Estes podem não estar associados ao diagnóstico da doença, incluindo também testes bioquímicos para produtos dos genes (enzimas e outras proteínas)” (Sequeiros, Paneque et al., 2012).

Os testes genéticos podem ser utilizados em diferentes estados: preconcepção; pré-implantação (embriões humanos); pré-natal (feto); recém-nascidos; crianças; adultos. E existem diferentes técnicas que podem ser utilizadas como por exemplo a análise de cromossomas, FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), *DNA microarrays*, WES (*whole exome sequencing*) ou WGS (*Whole Genome Sequencing*) que podem ser utilizadas para diferentes propósitos como o diagnóstico, a previsão de doenças, a resposta a drogas, forense ou investigação (Cordeiro, 2014) (figura 3).

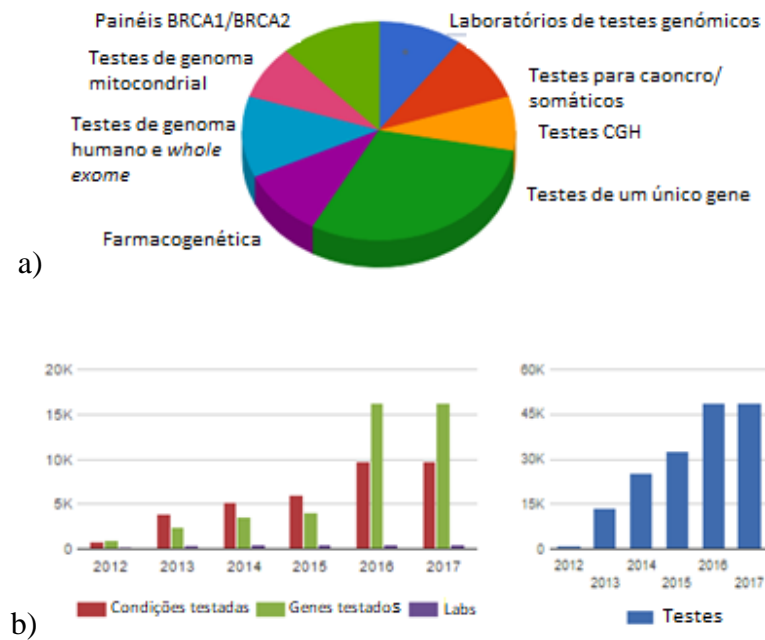


Figura 3 – Registo de Testes Genéticos (GTR) da página web NCBI, agrupados pelos diferentes tipos a) e agrupados pela quantidade, em milhares, de testes anual inserida no website b). Fonte: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>, acesso: 25/07/2017.

Existem testes genéticos disponíveis para várias doenças (p.e. a diabetes, vários tipos de cancro, doenças cardiovasculares) ou condições como a obesidade, mas também podem ser testados detalhes ancestrais, correspondência genética e a resposta individual a fármacos (Cordeiro, 2014). Os testes genéticos são oferecidos por laboratórios do setor público, porém, desde o início do HGP tem-se verificado uma diminuição significativa do custo da sequenciação genética, tornando-a uma atividade rentável para as empresas privadas que disponibilizam testes a genes e ao genoma humano a preços competitivos (Cordeiro, 2014). Para além do custo, verifica-se

aumentado os métodos utilizados nos testes genéticos (p.e. o *panel*-, *exome*-, ou *whole genome sequencing*) que permitem obter resultados mais precisos no diagnóstico de indivíduos com doenças sem causa definida (Newson et al., 2016). Perante a informação fornecida pelos testes genéticos e as incertezas associadas a estes, o aconselhamento, a preparação e a comunicação são imprescindíveis para a sua utilização (Newson, Leonard et al., 2016).

Os testes genéticos podem enfrentar alguns desafios relativamente à venda direta ao consumidor sem o envolvimento de um médico ou profissional de saúde e, assim, podem surgir problemas na leitura da informação e pode ser disponibilizada informação inútil (Cordeiro, 2014). O consentimento informado deve incluir a discussão, dependendo do grau de maturidade e compreensão dos pacientes, da previsão dos resultados do teste e estratégias de prevenção ou alvos terapêuticos existentes ou não, contudo, é o direito do paciente decidir se procede ou não com a realização do teste (autonomia) (Cordeiro, 2014).

Outros desafios surgem relativamente à complexa avaliação de testes genéticos. O ACCE (*Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility and Ethical, legal and social implications*) foi o primeiro modelo de avaliação para testes genéticos emergentes e, mais tarde, foi desenvolvido, com o apoio do CDC (*Center for Disease Control and prevention*), um processo sistemático de avaliação dos testes genéticos e outras aplicações genómicas que estão em transição da investigação para as práticas clínicas e de saúde pública – EGAPP (*Evaluation of Genomic Application in Practice and Prevention*) (Marzuillo et al., 2014).

O grupo de trabalho da EGAPP estabeleceu métodos para a revisão da evidência e avaliação de testes genéticos (p.e. rastreio, deteção precoce, avaliação de risco, prognóstico e terapêutica com base na farmacogenómica) (Khoury, 2011). Juntamente com este grupo e com vários *stakeholders*, o CDC desenvolveu uma triagem de aplicações genómicas emergentes que considera a validade analítica, a validade clínica, a utilidade clínica, o balanço dos benefícios e dos perigos e a existência de recomendações baseadas na ciência, fundamentada nos métodos deste grupo (Khoury, 2011), que é composta pela classificação da tabela 1 (Marzuillo, De Vito et al., 2014).

Tabela 1 – Classificação do sistema de triagem dos testes e aplicações genômicas (Marzuillo, De Vito et al., 2014).

| Classificação | Descrição |
|---------------|--|
| <i>Tier 1</i> | Testes que têm demonstrado validade analítica, validade e utilidade clínica e para os quais existem <i>guidelines</i> baseadas na evidência, sendo a sua utilização aconselhada (Exemplos de testes para LS, FH e HBOC). |
| <i>Tier 2</i> | Demonstram validade clínica e analítica, mas não existe ainda utilidade clínica. |
| <i>Tier 3</i> | Não demonstraram validade nem utilidade adequada e não demonstraram evidências e de perigo. |

A avaliação contínua das aplicações e dos testes genéticos também é pertinente para a sua introdução nas práticas dos cuidados de saúde, de modo a prevenir gastos dos cuidados de saúde em testes injustificáveis, a minimizar as consequências que a utilização de tecnologias prematuras pode provocar nos indivíduos e a maximizar o potencial benefício das novas tecnologias (Khoury, 2011).

1.1.2. Farmacogenómica

A farmacogenómica foi definida como a variação na resposta dos fármacos devido à hereditariedade, e diz respeito ao metabolismo dos fármacos determinado pelos genes, ou seja, qualquer gene do genoma que possa determinar a resposta a fármacos (Pirmohamed, 2001). Esta área tem sido o centro de atenção de diversos investigadores ao longo dos últimos anos pela sua importância na potencialidade da melhoria das terapias farmacológicas e da sua prescrição no futuro. O genoma humano caracteriza-se por uma elevada capacidade de mutação, tornando-se crucial a existência de múltiplos tipos de marcadores polimórficos (por exemplo os *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP)) que pode aumentar a concentração máxima do fármaco no sangue e provocar efeitos secundários, tendo assim um potencial para determinar o perfil de resposta individual aos fármacos (Pirmohamed, 2001).

Os fármacos, por sua vez, são moléculas xenobióticas e biologicamente ativas que poderão desencadear efeitos nocivos na saúde das pessoas a quem são administradas, traduzindo-se num impacto negativo para a Saúde Pública (Cabrita da

Silva et al., 2012). Atualmente, a prescrição de fármacos é fornecida com uma dosagem igual para todos, no entanto, recorrendo às potencialidades da farmacogenómica seria racional acreditar numa possível prescrição do tratamento ideal (fármaco ideal e dosagem ideal para uma pessoa específica), minimizando a toxicidade e maximizando a eficácia. A indústria farmacêutica poderá igualmente beneficiar desta nova abordagem na medicina, no âmbito da simplificação do desenvolvimento de fármacos, testes farmacológicos e processos de autorização de introdução no mercado de medicamentos, diminuindo o tempo desde a síntese química até à sua introdução efetiva no mercado e, consequentemente, nas práticas clínicas (Pirmohamed, 2001).

A Farmacogenética pode ter diversas aplicações que envolvem a resposta aos fármacos, seja na farmacodinâmica, na eficácia ou nos efeitos adversos (Hiratsuka et al., 2006), assim, podemos verificar na tabela 2 vários exemplos de polimorfismos genéticos que podem ser relevantes clinicamente.

Tabela 2 – Exemplos de polimorfismos genéticos com relevância clínica, que influenciam o metabolismo e efeito de fármacos (adaptado de Spear et al. (2001); Hiratsuka, Sasaki et al. (2006)).

| Gene | Farmacoterapia | Resposta clínica |
|--|---|--|
| <u>Enzimas de metabolismo de fármacos</u> | | |
| CYP2C9 | <i>Warafin</i> anticoagulante | – Medicação com o alelo R144C (atividade catalítica reduzida) com uma dose mais baixa de manutenção para a terapia anticoagulante. |
| CYP2D6 | <i>Codeine</i> – analgésico | Pacientes com dois alelos inativos não metabolizam <i>codeine</i> em morfina e não existe efeito analgésico |
| <i>Thiopurine methyltransferase</i> | <i>Thiopurines</i> leucemia, distúrbios autoimunes | – Pacientes com dois alelos inativos podem desenvolver <i>overdose</i> tóxica com terapia de <i>azathioprine</i> |
| NAT2 | <i>Isonizad</i> – anti-tuberculose | Pacientes com alelos para a baixa acetilação desenvolvem efeitos secundários |
| <u>Alvos dos fármacos</u> | | |
| Receptor β-2 Adrenergic | <i>Albuterol</i> – asma | Pacientes homozigóticos para mutações Gly17Arg sofrem agravamento dos sintomas da asma com o uso regular de <i>albuterol</i> |
| ALOX-5 (5-Lipoxygenase) | <i>Zileuton</i> – asma | Pacientes com dois alelos ALOX-5 sem expressão, não respondem ao inibidor 5-lipoxygenase |

Existem vários testes farmacogenéticos disponíveis, no entanto, nem sempre a utilidade clínica destes testes está bem definida, pois a evidência científica da influência de um polimorfismo na resposta a um fármaco não é suficiente (Pirazzoli and Recchia, 2004). Para que a evidência científica se traduza em ferramentas clínicas é necessário a exploração dos problemas nesta área e a avaliação dos testes farmacogenéticos em aspetos científicos, tecnológicos, clínicos, éticos, sociais, legais, entre outros (Pirazzoli and Recchia, 2004).

Para além da farmacogenómica, existem outras áreas que podem ser uma ferramenta para a saúde pública e para a proteção da saúde: Nutrigenómica (por exemplo, os hábitos alimentares podem influenciar o risco para desenvolver cancro e esta área pode contribuir para a sua prevenção (Nicastro et al., 2012)); Genómica ambiental (por exemplo, podem ser desenvolvidos marcadores sensíveis pré-clínicos para a exposição e respostas biológicas, possibilitando a prevenção da doença em indivíduos expostos (Schwartz et al., 2004)); Toxicogenómica (por exemplo, o desenvolvimento de testes precisos que determinem o potencial de um químico em causar toxicidade num ser humano quando expostos (Joseph-P, 2011)); e até mesmo o desenvolvimento de vacinas recombinantes.

1.1.3. Genética Médica

Inicialmente os serviços de genética médica pertenciam a uma subespecialidade da Medicina preocupada com poucos transtornos hereditários raros e, com o tempo, tornou-se uma especialidade reconhecida com conceitos e abordagens de diagnóstico e tratamento de muitas doenças comuns e raras ao nível familiar (Nussbaum et al., 2008). Em Portugal, apenas em 1998 foi criada a especialidade da Genética Médica pela Ordem dos Médicos, que reúne o diagnóstico, a prevenção e o tratamento de doenças genéticas, mais especificamente a avaliação do risco de ocorrência ou recorrência de doenças, aconselhamento genético, rastreios, registos de doenças genéticas, formação, investigação e colaboração com programas de saúde pública (PORTUGAL, 2004). A genómica médica surgiu após a conclusão do Projeto do Genoma Humano e com a análise em grande escala do genoma humano, permitindo o estudo da expressão

genética, da variação genética humana e interação entre genes e o ambiente (Nussbaum, McInnes et al., 2008).

Nos próximos anos, devido ao reconhecimento da genómica e consequentemente às novas oportunidades de prevenção, diagnóstico e tratamento, a Genética Médica terá um papel importante na elaboração de intervenções e estratégias de saúde pública e na realização de testes pré-sintomáticos e preditivos como novas abordagens de diagnóstico e tratamento (PORTUGAL, 2004).

1.1.4. Bioinformática

As bases de dados de associações genéticas atualizadas constantemente com base nas evidências são cada vez mais importantes para a evolução da genómica, para a integração desta área na saúde pública e para a distribuição de informação atualizada (Mattick et al., 2014). Para tal, as ferramentas bioinformáticas são necessárias para questionar informações recentes de forma automática (Mattick, Dziadek et al., 2014).

O desenvolvimento de e-sistemas e de *softwares* deve ser acompanhado de infraestruturas que permitam aos clínicos e profissionais comparar a sequência genómica de um paciente com as bases de dados para desenvolverem um relatório clínico informativo. Assim é pertinente o investimento em ferramentas bioinformáticas (Mattick, Dziadek et al., 2014).

As tecnologias de informação têm um papel fundamental no desenvolvimento e criação de serviços inovadores que sejam uma solução para problemas de saúde, gestão, administração e com impacto na saúde pública. Estas podem facilitar a nível dos custos e do tempo, melhorando a tomada de decisão, podem fornecer respostas e orientação, podem auxiliar numa melhor avaliação e teste, e pode ser desenvolvido em novos suportes: *software* para a internet ou para telemóveis (McGuire and Burke, 2008). No entanto, associado a esta área estão os problemas éticos relativos à partilha, privacidade e proteção de dados, dado que é importante definir o que fazer com os dados provenientes dos estudos ocupacionais e populacionais (Brand and Brand, 2012).

1.2. Campos da aplicação da Genética e da Genômica na Saúde Pública

A saúde humana define-se, segundo a Organização Mundial de Saúde, por um estado cumulativo de bem-estar físico, mental e social de um indivíduo e não apenas a ausência de doença ou efemeridade (World Health Organization, 2001). Relativamente às doenças, existem inúmeros e complexos distúrbios na saúde de indivíduos em qualquer idade e estas podem ser determinadas geneticamente ou por exposições ambientais (Wright et al., 2003).

As causas de uma doença podem ser consideradas mais simples que outras, assim é relevante o estudo dos fatores genéticos e fatores ambientais que interagem com a causa da doença, ou seja, das variáveis genéticas associadas à doença ou em interação com os fatores de risco ambiental (Rudan and Rudan, 2004). Os avanços da genética foram enormes com o HGP e com a consequente sequenciação do genoma humano foi possível alargar os horizontes das investigações genômicas, mudando o alvo de estudo para os alelos (sequências que variam) em genes polimórficos que estão frequentemente presentes em indivíduos doentes e para a compreensão da forma como as alterações nas sequências (mutações) afetam a síntese de proteínas e os mecanismos de desenvolvimento da doença (Rudan and Rudan, 2004). Uma das vantagens destes estudos que permitem a associação de alelos ao aumento do risco de doença seria a aplicação de testes a indivíduos com idade que possibilite aplicar medidas preventivas e diminuir o risco ambiental (Rudan and Rudan, 2004).

Existem várias áreas da medicina que podem beneficiar do conhecimento genómico e das tecnologias e consequentemente contribuir para melhorias da saúde pública. A figura 4 demonstra como o conhecimento genómico pode contribuir para a aplicação clínica nas diversas áreas da medicina (Delaney et al., 2016).

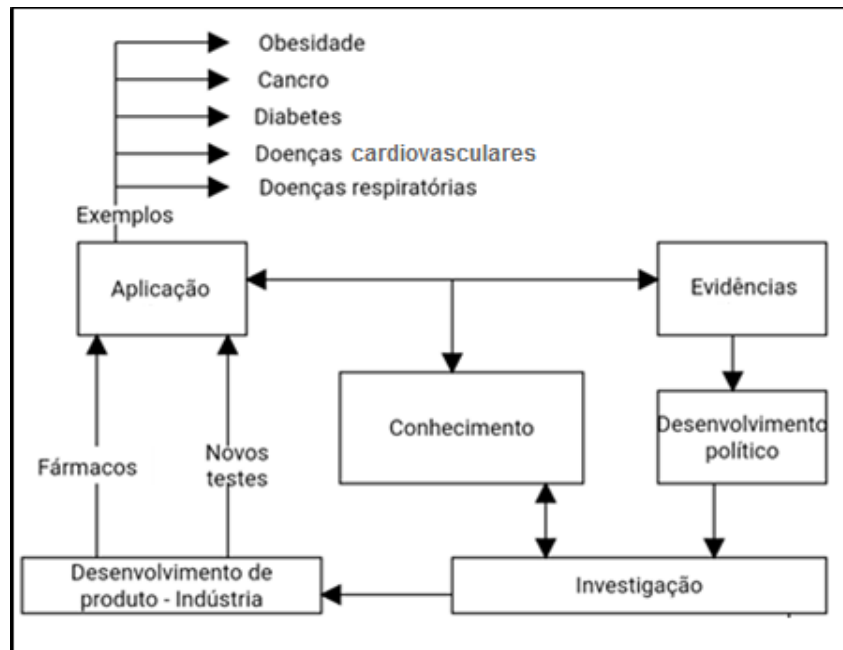


Figura 4 – Esquema representativo da interação entre a utilização do conhecimento genómico, da produção de conhecimento e as possíveis aplicações, adaptado de Delaney, Hultner et al. (2016) .

A aplicação do conhecimento genético e genómico nas práticas clínicas não depende apenas do próprio conhecimento, existem vários princípios envolvidos em todo o processo, desde a investigação para a geração de conhecimento e para o suporte do desenvolvimento de testes e fármacos, a aplicação clínica com base no conhecimento genómico de novos testes e fármacos que beneficiem a prevenção, o diagnóstico e o tratamento de doenças, as evidências dessa aplicação e o desenvolvimento político que possibilita este processo (figura 4). A estrutura está construída desta forma com o intuito de criar e suportar ciclos eficientes de atividade de investigação industrial e clínica (Delaney, Hultner et al., 2016). Existem vários exemplos da aplicação clínica do conhecimento genómico e dos testes genéticos, como por exemplo, a identificação da predisposição genética que resulta da mutação (polimorfismo) de um gene ou interação de múltiplos polimorfismos em múltiplos genes que altera a sua função biológica original e aumenta o risco de doença, permitindo criar estratégias para prevenir o desenvolvimento da doença ou tratamento (Bourbon, 2008). De seguida serão abordados alguns desses exemplos em diversos tipos de doenças ou condições.

1.2.1. Obesidade

O excesso de peso é um dos maiores factores de risco que contribui para o aumento de doenças no mundo e consiste na acumulação de tecido adiposo em excesso devido à nutrição e inatividade física, podendo ter um impacto negativo na saúde individual, reduzir a esperança média de vida e consequentemente provocar doenças cardiovasculares, diabetes do tipo 2 e vários tipos de cancro (Yazdi et al., 2015).

Esta doença é influenciada por fatores ambientais e genómicos (mais de 60%), destes 60% pelo menos 2% devem-se a mutações no gene MC4R e estes indivíduos são quase “resistentes” a qualquer dieta e atividade física (Brand and Brand, 2012). Vários estudos mostram a associação do gene FTO (*Fat mass and Obesity-associated*) à massa corporal humana e os seus SNPs consequentemente influenciam o peso corporal e a obesidade (Dina et al., 2007; Frayling et al., 2007; Scuteri et al., 2007) . As opções terapêuticas seriam intervenções ao nível do estilo de vida, farmacoterapia ou cirurgia bariátrica, tendo em conta o genótipo apresentado pelo indivíduo (Choquet and Meyre, 2011).

As técnicas *Whole-Exome* e *Whole Genome Sequencing* têm um potencial para mapear os genes de predisposição para a obesidade e estudos GWAS (*Genome Wide-Association Study*) permitiram identificar 36 polimorfismos associados ao Índice de Massa Corporal (IMC) (Choquet and Meyre, 2011). A identificação de genes é importante na obtenção de informação e compreensão dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da obesidade, importante inclusive para os cientistas, para os profissionais de saúde, para as práticas clínicas e para a população em geral (Choquet and Meyre, 2011).

1.2.2. Cancro

O cancro é causado por fatores ambientais e pelo estilo de vida, mas por vezes pode ser herdado (p.e., cancro da mama, dos ovários, colorretal e da próstata) ou até ser influenciado por genes (Parkin et al., 2011). Um dos melhores exemplos para descrever

a influência dos genes no cancro é o caso do risco para cancro da mama e dos ovários, que é um problema atual para a saúde pública, e no caso do cancro da mama afeta 1,67 milhões de pessoas por todo o mundo (Ferlay et al., 2015). Estes tipos de cancro estão associados a mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, porém não são os únicos que alteram o risco para desenvolver cancro, estudos GWAS permitiram identificar variantes de baixo risco que também estão associadas ao risco de cancro da mama, várias estão associadas ao receptor de estrogénio (ER) (Mavaddat et al., 2015). Estes são alguns exemplos de informações que podem transformar-se em várias contribuições que a genómica pode facultar a esta área médica (tabela 3).

Tabela 3 – Contribuições da informação genómica para a oncologia (Bertier et al., 2016).

| Contribuição da genómica | Exemplo |
|--------------------------|---|
| Diminuição do risco | Teste genético BRCA1/BRCA2 para o cancro da mama e dos ovários e teste genético RB1 para o retinoblastoma |
| Deteção precoce | Biópsias líquidas |
| Diagnóstico preciso | Marcadores moleculares para a classificação de tumores |
| Terapia com alvo | Inibidores EGFR para tratar mutações nos transportadores EGFR |

A Farmacogenética é uma área importante no tratamento do cancro, dado que as variações genéticas influenciam a resposta individual ao tratamento com fármacos (eficácia e toxicidade). Os avanços nas tecnologias de sequenciação são promissores na identificação de variantes associadas à resposta a fármacos, por exemplo foram identificados marcadores somáticos como o ERBB2, ESR1 e ESR2 que podem determinar a eficácia no tratamento do cancro da mama com certos fármacos (Wheeler et al., 2013).

1.2.3. Diabetes

O diabetes *mellitus* consiste num grupo heterogéneo de distúrbios caracterizados pela hiperglicemia persistente e de acordo com a Organização Mundial de Saúde, afetava, em 2014, cerca de 422 milhões de adultos (World Health Organization, 2016). A diabetes tipo 1 (dependente de insulina) tem tratamento que consiste em injeções de

insulina durante toda a vida, no entanto a realização de testes genéticos para identificar previamente os indivíduos de maior risco (com familiares afetados) permite a aplicação de estratégias de prevenção primárias. Em contrapartida, a diabetes tipo 2 (não dependente de insulina) é caracterizada por níveis elevados de glicose que se acumulam no sangue e pode ser prevenida através da manutenção do peso corporal adequado e da atividade física (World Health Organization, 2016).

A região do genoma HLA (*Human Leukocyte Antigen*) é um dos principais fatores para prever o risco de Diabetes do tipo 1, esta região inclui genes que codificam antígenos HLA classe I e classe II que também podem influenciar a suscetibilidade através dos seus produtos. Os polimorfismos nos genes da insulina e PTPN22 também influenciam a suscetibilidade para este tipo de diabetes (Noble and Erlich, 2012). Na base de dados OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) pode-se encontrar variantes de genes associadas ao risco para diabetes do tipo 2, por exemplo do gene MTNR1B e do gene SLC16A11. Ao contrário da diabetes tipo 1, para a diabetes do tipo 2 existe pouco valor na prática clínica dos testes genéticos para prever a doença, no entanto, a informação pode ser importante para estratégias de promoção da saúde.

1.2.4. Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade do mundo tendo em conta que, em 2008, mais de 17 milhões de pessoas morreram com este tipo de doenças, e possivelmente continuará a aumentar a sua prevalência (World Health Organization, 2011). Atualmente as estratégias de prevenção focam maioritariamente nos fatores ambientais que causam esta doença (obesidade, fumar e falta de exercício físico), contudo, a genética também pode ter um papel importante no desenvolvimento e suscetibilidade destas doenças e como tal a compreensão deste conhecimento pode ter impacto nas estratégias de prevenção e até no tratamento (World Health Organization, 2011).

O sistema renina-angiotensina controla o fluxo sanguíneo, a pressão sanguínea e a atividade cardiovascular e as falhas nesse sistema estão relacionadas com o

desenvolvimento de doenças cardiovasculares, e em particular, o polimorfismo M235T do gene da *theangitensin* está associado à hipertensão (Wang and Staessen, 2000). Outro exemplo, que está relacionado com a suscetibilidade para o ataque cardíaco pediátrico, para além da hereditabilidade, é a contribuição da mutação no Factor V Leiden e no Factor II do gene G20210A (Barreirinho et al., 2003). Perante estes exemplos, a genómica pode ter um impacto positivo a nível da previsão e prevenção da doença, das descobertas de novos alvos para os medicamentos atuarem, na utilização de testes genéticos para o diagnóstico e avaliação dos pacientes e na genotipagem para determinação da medicação e dosagem ideal.

1.2.5. Doenças infecciosas

As doenças infecciosas são consideradas um dos grandes problemas da saúde global que contam com cerca de 15 milhões de mortes em 2010, principalmente nos países em desenvolvimento (Dye, 2014). As doenças infecciosas são causadas pela invasão de um microrganismo patogénico (p. e. bactérias, vírus, parasitas, fungos) num hospedeiro e que pode ser transmitida a outros indivíduos direta (por contacto com outra pessoa infetada, ingestão de carne infetada ou por mordida de animal ou inseto infetado) ou indiretamente (por objetos inanimados contaminados, por água contaminada ou por comida contaminada) (National Institutes of Health, 2007). Ao longo do tempo tem surgido evidências do papel da genética do hospedeiro na suscetibilidade das doenças infecciosas e no desenvolvimento da própria doença (Frodsham and Hill, 2004).

A Malária é uma doença infecciosa transmitida por mosquito e causada por um protozoário parasita, que pode ter o risco para desenvolver a sua forma severa diminuído em 90% com o genótipo heterozigótico da hemoglobina falciforme (Frodsham and Hill, 2004). A Tuberculose é causada pela infeção com *Mycobacterium tuberculosis* e apenas 5 a 10% desenvolvem a Tuberculose sintomática, facto que pode estar associado à expressão de IL-10 (citocinas interleucinas -10) durante a fase crónica ou latente da infeção que bloqueia a maturação de fagossomas nos macrófagos, reduzindo as respostas imunes contra o parasita (Liang et al., 2014). Este pode ser outro exemplo da associação de genes à suscetibilidade de desenvolver uma doença infecciosa.

Existem várias medidas de saúde pública que podem ajudar a prevenir este tipo de doenças, nomeadamente a manutenção da qualidade da água, o tratamento dos esgotos, os programas de segurança alimentar e controlo animal e os programas de vacinação (National Institutes of Health, 2007). E a identificação de genes de suscetibilidade pode contribuir para a identificação de alvos para novas terapias, para o melhoramento de estratégias de vacinação e possivelmente para a eliminação da doença, também pode ser útil determinar o perfil de risco individual para prever o risco de suscetibilidade para determinados organismos infecciosos (Frodsham and Hill, 2004).

1.2.6. Doenças raras

Uma doença é considerada rara quando afeta menos de 7 em cada 10000 pessoas numa determinada população, pelo que foram identificadas entre 5000 a 8000 doenças em todo o mundo e 80% dessas têm origem genética (Valdez et al., 2016). No entanto, este tipo de doenças não tem grande visibilidade nos sistemas de saúde devido à precisão da quantificação do peso que têm, pelo que são necessárias ações da saúde pública e da sociedade (Valdez, Grosse et al., 2016).

O rastreio a recém-nascidos é um exemplo dos benefícios aos indivíduos, às famílias e à sociedade que um teste genético pode ter. Inicialmente começou-se por testar um transtorno genético único (fenilcetonúria) e aumentou-se o número de transtornos e doenças a testar, envolvendo a educação, diagnóstico, tratamentos, acompanhamento e avaliações (Valdez, Grosse et al., 2016). O avanço da genómica e da sua relação com as doenças raras tem aumentado com os testes genómicos a pacientes e a familiares, permitindo intervenções a nível da previsão e prevenção das doenças através de códigos padrão em bases de dados de saúde e registos de saúde eletrónicos (Valdez, Grosse et al., 2016).

Existem estratégias para a prevenção e tratamento, sendo que as mais recentes pertencem à Farmacogenética/Farmacogenómica, e recorrem à informação genética/genómica para otimizar os tratamentos e prevenir as reações secundárias. Por exemplo os genes de suscetibilidade podem ser um alvo de tratamento e os

polimorfismos podem prever a resposta ao tratamento e, no caso da prevenção, os polimorfismos podem ser informativos na identificação da doença e podem ser úteis na identificação dos fatores ambientais protetores (Khoury et al., 2007).

1.3. A integração da Genética e Genômica nas políticas e nas práticas de saúde pública

A área da Genômica em Saúde Pública tem vindo a desenvolver-se devido ao reconhecimento da genômica como um fator importante na saúde pública e nos cuidados de saúde (Khoury, Gwinn et al., 2007). Os avanços na genômica, nas tecnologias genômicas e consequentemente nos tratamentos, diagnósticos, rastreio genético e aconselhamento genético de doenças genéticas e outras doenças complexas, providenciam oportunidades na saúde pública (Delikurt et al., 2015). Também se verificaram melhorias nos cuidados de saúde mais especificamente a utilização dos serviços genéticos, a nível dos cuidados especializados a pacientes afetados ou em risco de ter uma doença genética (Delikurt, Williamson et al., 2015). Contudo, as tecnologias genéticas têm de ser acessíveis a toda a população de forma a evitar desigualdades, o que requer estratégias integradas, como por exemplo o aumento da investigação e da literacia em genética/genômica, e o melhoramento do acesso às tecnologias genéticas por parte das minorias (Smith et al., 2016). Para além da importância da acessibilidade na integração das aplicações genômicas na saúde pública, existem outros pontos a considerar como as políticas de saúde, a educação e formação dos profissionais de saúde, a avaliação das aplicações genômicas, entre outras (Brand and Brand, 2012).

A genômica em saúde pública é uma potencial área de atuação de ampla interdisciplinaridade, que inclui áreas como a epidemiologia genética, a bioestatística, políticas de saúde e educação em saúde (Roberts et al., 2014). A Iniciativa *Bellagio* desenvolveu o conceito de *enterprise* da tradução da ciência baseada no genoma e tecnologias para a melhoria da saúde da população, que engloba as necessidades e os desafios da Genômica em Saúde Pública (figura 5) (Bellagio, 2005).

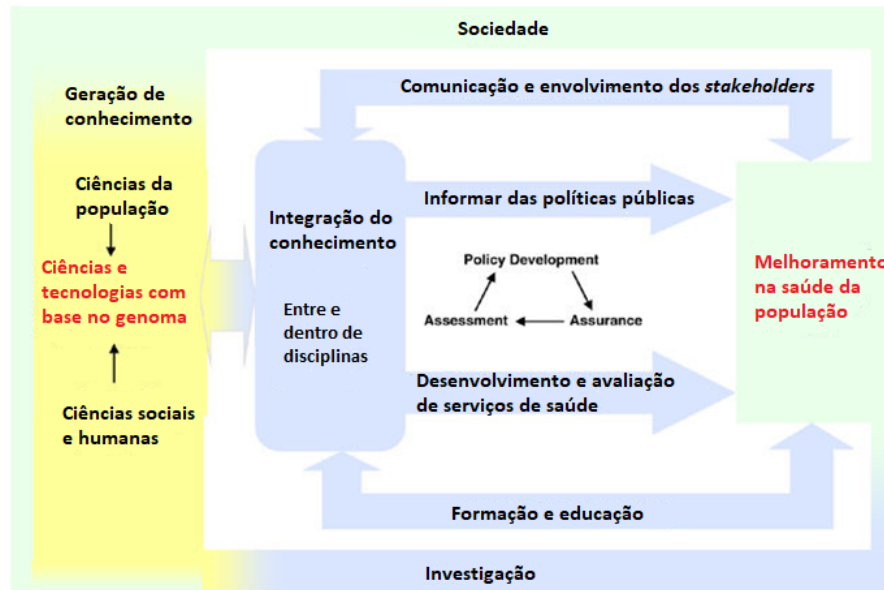


Figura 5 – Quadro conceitual do conceito *enterprise* da Genômica em saúde pública que envolve a geração de conhecimento com o objetivo de melhorar a saúde da população, adaptado de Boccia, Brand et al. (2009).

O conceito de *enterprise* que a figura 5 representa, destaca vários pontos, principalmente o papel fundamental da tecnologia e da ciência baseada no genoma com a incorporação de conhecimentos de outras áreas das ciências e através da investigação, com o objetivo de melhorar a saúde da população. O conhecimento que se pretende gerar é também definido e negociado com a sociedade, e posteriormente pretende-se que esse conhecimento sofra um processo de seleção, armazenamento, análise, integração e disseminação da informação dentro e entre várias disciplinas para o benefício da saúde da população. Com a integração do conhecimento pretende-se informar acerca das políticas públicas e programas (incluindo atividades regulamentares, políticas, promotoras, etc.), desenvolver e avaliar serviços de saúde (desenvolvimento de políticas, programas e serviços, mas também planeamento, organização, capacitação, avaliação e desenvolvimento de *guidelines*), comunicar e envolver os *stakeholders* (diálogo, *marketing* e envolvimento com as indústrias) e melhorar a educação e a formação (programas de promoção de literacia para os profissionais de saúde e público em geral e formações para os profissionais) (Bellagio, 2005). Este conceito aborda várias áreas da saúde pública com necessidade de intervenção e de políticas para que a genómica seja integrada nos cuidados de saúde.

Este conceito também permite perceber as necessidades de infraestruturas e a importância dos recursos humanos informados e especializados na área para que seja possível a sua integração. Deste modo, deve-se capacitar não só os médicos, mas, também os técnicos e deve-se realizar mais investigação.

1.3.1. Áreas de intervenção na saúde pública

As iniciativas da saúde pública são importantes para a integração da genética e da genómica, principalmente para consciencializar acerca da utilidade desta área, da informação genética, dos serviços genéticos e dos especialistas que podem ajudar na diminuição da incidência de doenças a nível individual e da comunidade (McWalter and Gaviglio, 2015).

As descobertas contínuas da genética e da genómica podem ser introduzidas na saúde pública com a cooperação dos profissionais de saúde, dos serviços de genética clínica, do público e dos decisores políticos, nomeadamente em dez funções da saúde pública descritas por Aswini and Varun (2010) e inseridos nos três princípios da saúde pública:

- Avaliação:
 - Monitorização do perfil da saúde para identificar problemas da saúde da comunidade – utilizando bases de dados e estudando interações gene-ambiente;
 - Diagnosticar e investigar problemas e riscos da saúde da comunidade – utilizar o histórico familiar na identificação de indivíduos em risco e integrar registos eletrónicos;
- Desenvolvimento de políticas:
 - Informar, educar e capacitar as pessoas acerca dos problemas da saúde – melhorar a saúde do público através do marketing social e desenvolvimento de currículo para a genómica no ensino secundários;
 - Mobilizar parcerias da comunidade ao nível local e nacional para identificar e solucionar problemas na saúde;

- Desenvolver práticas e políticas que suportem os esforços na saúde individual e comunitária – promoção da acessibilidade às tecnologias genômicas e focar na educação da comunidade;
- Reforçar regulamentos e leis que protejam a saúde e assegurem a segurança – políticas de regulamentação e *guidelines* para as aplicações genômicas;
- Sustentabilidade:
 - Ligação das pessoas aos serviços de saúde, inclusive serviços genéticos, e assegurar os cuidados de saúde mesmo quando indisponíveis – acessibilidade aos serviços e aplicações genômicas;
 - Garantir profissionais dos cuidados de saúde e saúde pública competentes – incorporar a genômica nas universidades e fornecer oportunidades para a contínua educação em genômica;
 - Avaliar a eficácia, acessibilidade e qualidade dos profissionais e serviços – avaliar os testes genéticos quando à sua eficácia, segurança e valores éticos e também os profissionais que os realizam e utilizam;
 - Investigação de novas ideias e soluções inovadoras para os problemas da saúde – financiamento da investigação, principalmente na tradução da genômica em práticas clínicas e com o envolvimento de várias áreas e da comunidade.

Estas intervenções podem ser divididas em diferentes áreas de atuação e pode ser discutida mais detalhadamente a importância de cada uma delas e posteriormente as políticas a aplicar (Brand and Brand, 2012). Estas áreas são a prevenção, vigilância, diagnóstico e investigação, tradução da investigação, avaliação, comunicação, comunidade, educação e literacia em saúde, regulamentos, leis e parcerias e implicações éticas, legais e sociais (figura 6).



Figura 6 - Esquema representativo das possíveis áreas de intervenção da saúde pública para uma eficaz integração da genômica (Brand and Brand, 2012).

Na prevenção questiona-se se a informação extra que o genótipo pode adicionar à informação já disponível sobre os fatores de risco comportamentais face às dificuldades em obter mudanças de comportamentos (Khoury, Gwinn et al., 2007). Contudo, a compreensão dos efeitos genéticos, da interação gene-gene e da interação gene-ambiente no processo de diversas doenças pode originar possíveis intervenções na prevenção ou evitar exposições. O genótipo individual e o histórico familiar fornecem recursos para, por exemplo, a adaptação de rastreio na população para deteção precoce de doenças (Khoury, Gwinn et al., 2007). Assim, existem algumas prioridades a considerar, como por exemplo: prevenção primária (diminuição da incidência de uma doença), secundária (diminuição da prevalência de uma doença) e terciária (diminuição das incapacidades numa população) baseada nas evidências, incluindo o conhecimento com base no genoma; prevenção dividida entre grupos de risco baixo, moderado e elevado, em vez de uma estratégia de prevenção para todos; prevenção precoce baseada no conhecimento genómico, minimizando prevenções erradas; alteração da prevenção primária para uma proteção da saúde ou para uma prevenção secundária (Brand and Brand, 2012).

A vigilância refere em primeira instância a monitorização do perfil de saúde da população, ou seja, as taxas de incidência e prevalência de doenças, e para incluir os conhecimentos genómicos e tecnologias disponíveis a auxiliar na identificação de possíveis problemas de saúde vai ser necessário investimentos para associá-los a esta monitorização (Khoury, Gwinn et al., 2007). Outros aspetos também devem ser levados em consideração: integração da informação genómica e dos biobancos (repositórios que armazenam amostras biológicas, dados clínicos, resultados de saúde e outras informações para a posterior utilização na investigação) baseados no ADN nos sistemas de vigilância de saúde existentes e futuros; sistemas de vigilância com base no genoma, como uma ferramenta base para o perfil genómico individual e para a gestão da informação de saúde individual; vigilância simultânea de amostras e dados dos registos; reconhecimento da possibilidade de que os rastreios de recém-nascidos bem estabelecidos podem servir como um biobanco baseado no ADN a nível mundial; alteração do rastreio de doenças metabólicas a recém-nascidos para rastreio com base no ADN, acrescentando o teste para doenças complexas; implementação de estudos coorte de longa duração; implementação de estudo de caso controlo da população mais idosa, para gerar hipóteses de associações genómicas-ambientais (Brand and Brand, 2012).

A investigação nas áreas da genética e da genómica permite gerar novos conhecimentos e informação genética/genómica que pode ser inovadora e criar soluções para problemas atuais da saúde, ou até desenvolver testes genéticos (El-Sayed et al., 2013). No entanto, apesar do potencial dos testes, não foi possível avaliar a eficácia da elevada quantidade de testes desenvolvidos e da sua implementação ao nível populacional. Portanto houve uma alteração para a investigação focada na população, resultando em dados que permitiram a compreensão da influência dos fatores genéticos na saúde da população (El-Sayed, Koenen et al., 2013). Ao nível da saúde pública, a investigação pode ser útil para a identificação do risco de uma doença e para transmitir tal informação à população, que combinado com as *guidelines* para a mudança comportamental dos indivíduos pode ajudar na prevenção e diagnóstico (Wang and Watts, 2007).

A genómica em saúde pública é uma área multidisciplinar e um dos seus objetivos é a tradução eficaz e responsável das tecnologias e conhecimento baseado no

genoma para melhorar a saúde da população e contribuir para os cuidados de saúde (Khoury, Gwinn et al., 2007). As traduções das descobertas genômicas requerem a realização de várias etapas ou fases, mais especificamente, quatro fases descritas por Khoury et al. (2007) que incluem a descoberta do gene, as suas aplicações na saúde, a criação de *guidelines*, as possíveis práticas na saúde e o seu impacto (figura 7).

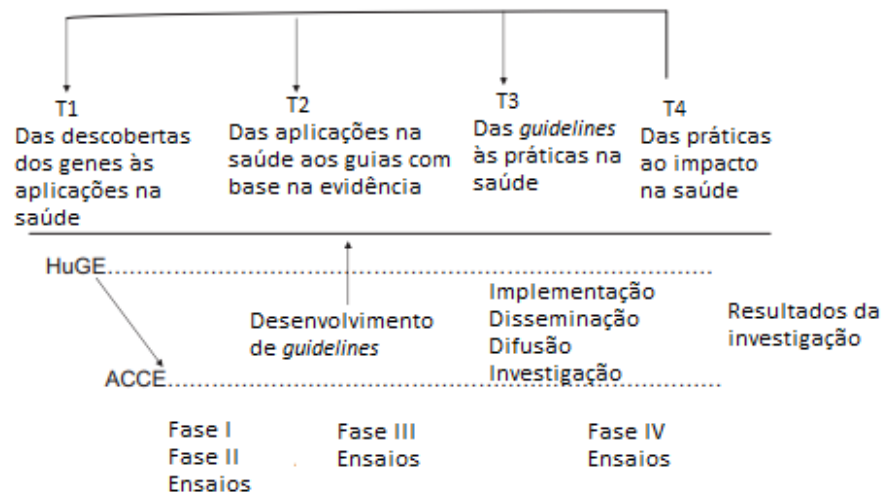


Figura 7 – Esquema representativo do método contínuo da tradução da investigação na medicina genómica de acordo com Khoury, Gwinn et al. (2007).

Este é um processo longo e complexo, desde os estudos até à tradução, como tal, a tradução pode enfrentar desafios perante a introdução nos cuidados de saúde: eficácia da investigação; efeitos que a genética e as variantes genéticas têm sobre as doenças complexas; necessidade de estudos na comunidade; complexos métodos de avaliação (ACCE); desenvolvimento de *guidelines* para as práticas dos cuidados de saúde; utilização das *guidelines* por parte dos profissionais de saúde; aceitação do conhecimento e das novas tecnologias por parte dos consumidores (Khoury, Gwinn et al., 2007; Boccia, Brand et al., 2009).

As evidências resultantes da investigação devem ser integradas sistematicamente e deve haver um processo de síntese da informação baseada na evidência, como tal, deve ser incorporada a participação do público e a colaboração de profissionais de

várias áreas (ciências básicas, ciências clínicas, saúde pública, ciências sociais, bioética e análise política) (Khoury, Gwinn et al., 2007).

A avaliação é essencial para garantir a eficácia, o acesso e a qualidade dos serviços, programas e testes genéticos e para assegurar profissionais de saúde competentes (Phillips, Veenstra et al., 2004). Contudo, a avaliação pode ser afetada por alguns fatores: prevalência das mutações genéticas e doenças na população; severidade da doença e custos associados à doença; resultado dos testes para a prevenção e diagnóstico; força da associação entre a mutação genética e os resultados clínicos; viabilidade de intervenções com base na informação genética eficazes e com benefícios em comparação aos cuidados padrão; testes para predição de risco ou diagnóstico imediato; custo e precisão dos testes e resultados que forneçam informações de uma condição ou múltiplas; custos e benefícios indiretos, por exemplo teste a membros da família; perda de privacidade; entre outros (Phillips, Veenstra et al., 2004).

As avaliações a novos testes a serem utilizados e o efeito que estes provocam nos resultados clínicos e na qualidade de vida pode ser realizada através de um método complexo, o ACCE que analisa a validade analítica (capacidade de medir o genótipo de interesse com precisão e certeza), validade clínica (precisão com que o teste identifica uma doença em particular) e utilidade clínica (utilidade dos resultados do teste na prevenção, diagnóstico e tratamento e benefício que poderá resultar da introdução do teste e possíveis intervenções na redução da morbilidade e mortalidade) (Cordeiro, 2014). No entanto, a maioria dos estudos são de associação genética e podem apresentar validade clínica e analítica, mas a sua utilidade clínica requer a realização de estudos na comunidade (Boccia, Brand et al., 2009).

A comunicação é importante na genómica, seja para informar a comunidade do risco de desenvolver uma doença ou do estado saudável, ou seja, para a circulação de informação e conhecimento entre cientistas e profissionais de saúde (Hesse et al., 2012). Como tal é importante que todos os conceitos estejam bem definidos, assim deve-se ter em consideração: a deteção precoce do risco e estratificação do perigo; diferenciação entre (sub)entidades de doença resultante no mesmo fenótipo; o conceito de variante genómica, que pode ser, para diferentes indivíduos, um fator de risco ou um fator

protetor ao mesmo tempo; efeitos pleiotrópicos (múltiplos) de suscetibilidade de genes em doenças complexas podem estar associados a mais do que uma doença; perfil genômico individual como parâmetro básico na gestão de informação da saúde individual e rastreio com base nesse perfil; o papel dos determinantes genéticos como um modificador e fator inicial, associado a outros determinantes de saúde; os determinantes genéticos como componentes fundamentais no desenvolvimento de doenças complexas e outros problemas, mas não suficientes; diferenciação entre testes preditivos e testes com elevada, média e baixa penetrância; mudanças nas definições associadas à saúde, genética e genômica; análise sistemática das percepções de risco (Brand and Brand, 2012).

Desta forma, a comunidade também é um fator importante na integração da genômica, não só relativamente ao nível de literatura das populações para a compreensão dos novos conhecimentos complexos disponíveis mas também perante o acesso aos serviços genéticos, tecnologias e conhecimentos genômicos e as desigualdades genéticas entre indivíduos e entre e dentro populações (Brand and Brand, 2012). Devido a estas possíveis desigualdades existem algumas recomendações para que as tecnologias genéticas alcancem toda a população (Khoury, Gwinn et al., 2007; Smith, Fullerton et al., 2016):

- Investigação genética focada nas minorias (grupos de pessoas representadas em menor número nas bases de dados genéticas);
- Investigação participativa sustentada na comunidade: investigações com o envolvimento dos participantes do estudo no processo (confiança e transparência), criando a possibilidade de parcerias com os membros da comunidade, promovendo a literacia em genética;
- Educação: educação dos profissionais dos cuidados de saúde e dos pacientes, de modo a aumentar a compreensão dos riscos, dos benefícios, das limitações genômicas, da epigenética e dos estudos moleculares;
- Perspetiva da população: importante na validação de associações entre genes e doenças e para estimar a sua contribuição na ocorrência da doença noutros grupos e na população.

Relativamente à literacia em saúde, para uma eficaz incorporação da genómica nos serviços de saúde, os profissionais de saúde devem estar preparados para incorporar as novas informações que surgem dos avanços da genética e da genómica relativas à identificação, prevenção e tratamento de doenças nas suas práticas, seja na comunicação, no aconselhamento, na divulgação de informação e nos testes genéticos (Cordeiro, 2014). O nível de conhecimento e a perceção própria das capacidades de transmitir informação é importante para compreender as limitações e as necessidades de educação, dado que as principais responsabilidades de um médico são identificar pacientes em risco de doença, gerir estes pacientes e comunicar apropriadamente informações genéticas aos pacientes (Paneque et al., 2016). Vários estudos revelam que os profissionais de saúde (excluindo geneticistas) têm conhecimento genético insuficiente, indicam necessidade de educação/formação e estão geralmente pouco preparados para o aconselhamento dos doentes relativamente aos resultados dos testes (Lapham et al., 2000; Klitzman et al., 2013; Douma et al., 2016).

Os médicos dos cuidados de saúde primários são considerados os mais indicados para fornecer a avaliação do risco genético inicial e para aconselhar os pacientes, assim surge a necessidade de médicos com melhor preparação para avaliar o risco genético, identificar e aconselhar quem deve ser encaminhado para especialistas, e ajudar nos planos de prevenção e estratégias de promoção de saúde (Wilson et al., 2016). Existem algumas barreiras, como a complexidade dos testes genéticos, o desconforto relativo à falta de intervenções eficazes, a capacidade de recolher o histórico familiar e providenciar aconselhamento apropriado (Wilson, Islam et al., 2016).

O público (pessoas, comunidades e organizações) também deve ser alvo de intervenções de educação devido à fraca literacia em genómica que pode levar a interpretações erradas da genética associada à saúde e às doenças ou dos resultados de testes, e consequentemente para obter e processar informações básicas de saúde importantes para tomar decisões apropriadas (Paneque, Turchetti et al., 2016).

Com principal foco nos pacientes, as implicações éticas, legais e sociais (ELSI) têm estado cada vez mais presentes na saúde pública genética e nas iniciativas genómicas, principalmente na privacidade, na confidencialidade genética e no

consentimento informado (McWalter and Gaviglio, 2015). Com os constantes avanços na genômica e com o aumento do reconhecimento desta área, surge cada vez mais a necessidade de estudar os problemas ELSI relativos à genética no contexto da saúde pública. As principais prioridades éticas, legais e sociais são: a etnia e a genética; a discriminação genética; os testes genéticos de venda direta ao consumidor; os testes preditivos em crianças: o dever ao contacto; o acesso; e as desigualdades na saúde (McWalter and Gaviglio, 2015). Os estudos das implicações éticas, legais e sociais podem encontrar alguns desafios nas políticas de saúde que determinam o acesso à informação genômica, no fornecimento de educação para a saúde, na compreensão das respostas comportamentais para os resultados dos testes genéticos e nos problemas de processos e distribuição na genômica em saúde pública (Roberts, Dolinoy et al., 2014).

1.3.2. Políticas de saúde pública

As estratégias da integração da genômica devem-se basear nos três pilares da saúde pública, ou seja, é pertinente a identificação (*assessment*) dos riscos e benefícios da integração da genômica nas intervenções da saúde pública, a descrição de uma *framework* para as políticas eficazes, eficientes e aceitáveis (*policy development*) e então deve ser assegurada (*assurance*) a implementação dessas políticas nas práticas da saúde pública (Tabela 4). Assim, é possível garantir estratégias de prevenção orientadas, estratificadas e eficazes (Brand and Brand, 2012).

Tabela 4– Contribuições das principais prioridades da saúde pública na genômica (Khoury, 2011).

| Funções da saúde pública | Descrição |
|---------------------------------|---|
| Desenvolvimento político | Desenvolvimento de padrões e <i>guidelines</i> , em colaboração com <i>stakeholders</i> , que promovam a utilização de informação genética e a eficácia, acessibilidade e qualidade dos testes genéticos e serviços. Análise das barreiras, <i>guidelines</i> , leis, implicações económicas e políticas de educação. |
| Sustentabilidade | Assegurar a utilização adequada da informação genética e assegurar que os serviços e testes genéticos são utilizados de acordo com os objetivos de eficácia, acessibilidade e qualidade, através de intervenções de vários níveis e com trabalhadores competentes. |
| Avaliação | Recolha, montagem, análise, distribuição sistemática e regulação de informação baseada no genoma humano para a saúde da comunidade, englobando ciências multidisciplinares da população na avaliação do impacto dessa informação. |

A carência em informação genética por parte dos sistemas de saúde, dos profissionais e dos consumidores tornou-se um problema político, para além deste, surgiram novos problemas com os avanços de informação genética, tecnologias, testes genéticos, novas técnicas e terapias que requer a aplicação de políticas de saúde pública (Abel et al., 2005). Desta forma, podemos referir que as políticas de genética têm como objetivos principais: partilha de dados; regulamentação; parcerias com entidades públicas e privadas; envolvimento da comunidade; educação dos profissionais de saúde e *empowerment* do público; monitorização das implicações do conhecimento baseado no genoma e tecnologias para a saúde; identificação do impacto das doenças e formas de inserir ferramentas genómicas que tenham impacto nos resultados da saúde; assegurar que os avanços na área contribuem para a prevenção e tratamento de doenças; capacitação e realização de análises sustentáveis, viáveis e económicas da perspetiva dos *stakeholders*; proteção do consumidor (Manolio et al., 2015).

Deve haver uma estratégia clara de avaliação e tradução da informação genómica e da sua aplicação. Primeiramente deve-se realizar planos estratégicos de programas de saúde, promover a aquisição de competências na área da genómica para os profissionais de saúde, aperfeiçoar a vigilância e a capacidade epidemiológica para dar suporte às decisões políticas baseadas nas evidências e desenvolver parcerias (Brand and Brand, 2012). Para que os programas desenvolvidos e as políticas propostas reflitam a genómica é necessário um processo de tomada de decisão baseada nas evidências obtidas em estudos científicos e na contínua consulta da comunidade, havendo uma constante necessidade de identificação e análise dos testes genéticos e também de tecnologias e informações baseadas no genoma, e de avaliação dos riscos e benefícios de “testes genéticos preditivos”, das intervenções de rastreio genético e dos benefícios de estratégias preventivas (Brand and Brand, 2012).

Os governos têm um papel decisivo na determinação da segurança e eficácia das tecnologias genómicas, nas políticas de financiamento e de seguros de saúde pública e nas leis, regulamentos e *guidelines* relevantes (Phillips, Veenstra et al., 2004). A genómica enfrenta vários desafios relacionados com os dados genéticos, os testes genéticos, o desenvolvimento de fármacos, os serviços, entre outros, mais especificamente (Brand and Brand, 2012):

- Proteção dos interesses dos indivíduos enquanto a sociedade beneficia dos avanços genômicos;
- Balanço entre o “correto a saber” e o “correto a não saber”;
- Regulação da utilização da informação baseada no genoma;
- Princípio de justiça social, solidariedade e subsidiariedade a nível individual e institucional;
- Implicações éticas, legais e sociais (análise de normas, valores e preferências, assegurar a literacia, critérios de ética na saúde pública, etc.);
- Promoção de parcerias público-privadas;
- Educação dos profissionais do sistema dos cuidados de saúde em tecnologias e conhecimento baseado no genoma e capacitação do público;
- Promoção de estudos relevantes na área da genômica em saúde pública.

1.3.3. Custos

A genômica tem o potencial de transformar os cuidados de saúde e a economia nacional, por exemplo, os avanços da genômica permitiram uma identificação do risco com maior precisão, ajudando na diminuição dos custos da saúde para os sistemas de saúde e para os indivíduos ao evitar os efeitos secundários e tratamentos desnecessários, e permitiram intervenções de prevenção e monitorização da doença (Mattick, Dziadek et al., 2014). Para além da prevenção, um diagnóstico genético de doenças mais eficiente e de custo reduzido, através da redução de testes genéticos para uma única análise, também beneficia os sistemas de saúde (Phillips, Veenstra et al., 2004).

Os testes genéticos são dispendiosos, contudo, por todo o mundo, tem-se considerado o potencial impacto dos testes genéticos preditivos nos custos, qualidade e equidade dos sistemas de cuidados de saúde (Morgan et al., 2003). O foco destas discussões devem ser não só o custo dos testes genéticos por unidade como todos os outros aspetos dos serviços de teste e dos vários efeitos no custo dos sistemas de saúde, de modo a estabelecer a sua utilização adequada. Existe interesse em avaliar os aspetos dos serviços de testes genéticos porque o custo do teste pode ser menor comparado com

o custo do tratamento. No entanto, esta área é recente e os valores de custo associados aos testes genéticos, como a sequenciação do genoma, ainda são elevados, mas tem ocorrido uma diminuição significativa do preço e do tempo de realização nos últimos anos (Figura 8) (Fonte: <https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/>).

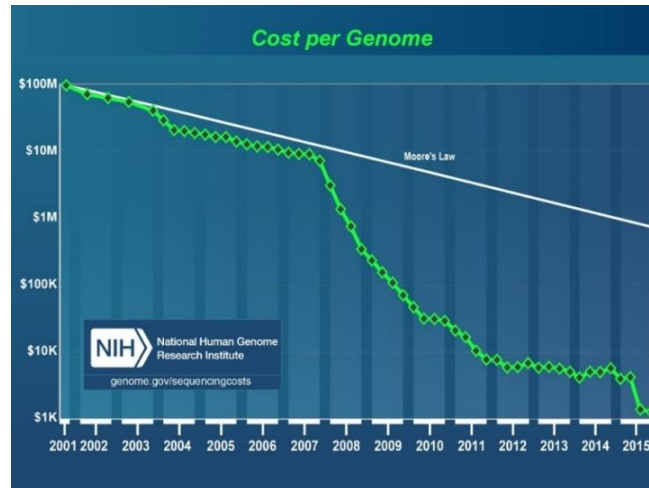


Figura 8– Gráfico dos custos da sequenciação do genoma humano e as mudanças ao longo dos anos (em dólares), NHGRI. Fonte: <https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/>, acesso 20/08/2017.

O gráfico da figura 8 representa a diminuição dos custos associados à sequenciação do genoma, ao longo do tempo, onde podemos observar uma descida abrupta destes custos, devido à transição das tecnologias de sequenciação de ADN do método de *Sanger* para as tecnologias *next-generation*. Este gráfico inclui os custos da “produção” da sequenciação, nomeadamente do trabalho prático, da administração, da gestão, dos serviços, dos reagentes, dos instrumentos e equipamento de sequenciação (3 em 3 anos), das atividades informáticas, da submissão de dados em bases de dados públicas e dos custos indiretos associados aos custos anteriores (Fonte: <https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/>, acesso 20/08/2017).

A sequenciação genómica é considerada o início do diagnóstico e do tratamento para muitos pacientes. Alguns especialistas pensam que os custos baixarão quando os pacientes forem sujeitos a uma terapia na qual têm maior probabilidade de resposta ao tratamento, poupando assim em tratamentos caros e inefetivos (Ubel, 2014). O preço dos testes genéticos poderá aumentar devido ao reduzido mercado, que está dependente

dos novos tratamentos que vão surgindo e que apenas estão disponíveis para determinada população de doentes (Ubel, 2014).

A utilização das tecnologias e da informação genética nas práticas clínicas e de saúde pública deve ser acompanhada de avaliações custo-efetivas, sistemáticas e com base nas evidências, para que estas sejam implementadas (Marzuillo, De Vito et al., 2014). Um exemplo de uma avaliação de custo-benefício é um estudo realizado por Raimundo et al. (2013) que prevê uma poupança de cerca de 1,6 milhões de euros por ano por parte do Serviço Nacional de Saúde com a genotipagem do gene CYP2C9¹, dado que esta genotipagem reduz o risco de hemorragia grave ou fatal dos portadores das variantes do gene para o nível dos indivíduos *wt*², e consequentemente diminui o número anual de internamentos (custo médio de 4.067€).

1.4. A implementação da Genómica ao nível Internacional, Europeu e Nacional.

O reconhecimento da genómica como uma área importante no desenvolvimento e inovação da saúde pública e dos cuidados de saúde estimulou o desenvolvimento da PHG, por um grupo em 2005 (Bellagio, 2005). Este grupo também estabeleceu em 2005 o *Genome-based Research and Population Health International Network* (GRaPHInt), uma colaboração internacional para assistir na promoção da integração da informação e tecnologias baseada no genoma em políticas públicas, serviços e programas com benefício para a saúde da população (Boccia, Brand et al., 2009).

Em 1997, CDC estabeleceu o *Office of Genetics and Disease Prevention* com o objetivo de desenhar um plano estratégico de coordenação e fortalecimento das atividades nacionais na genética e na saúde pública (Boccia, Brand et al., 2009). Este gabinete foi renomeado duas vezes, acabando por ficar definido por *National Office of PHG* (NOPHG), com a missão de integrar o conhecimento genómico nas políticas e

¹ Os genes VKORC1 e CYP2C9 estão associados à resposta terapêutica da Varfarina (anticoagulante oral) e as suas variantes aumentam a sensibilidade a esta, explicando 56% da variabilidade individual na resposta ao tratamento.

² Indivíduos *wild type* – fenótipo da forma típica de uma espécie que ocorre na natureza.

programas de saúde pública e também na investigação, melhorando assim a vida e saúde da população (Boccia, Brand et al., 2009). O NOPHG desenvolveu projetos como o *Human Genome Epidemiology Network* (HuGENet), que corresponde a uma colaboração global para avaliar o papel das variantes do genoma humano na saúde, e em 2005 o EGAPP que tem o objetivo de coordenar processos de síntese da informação da validade e utilidade clínica de testes genéticos fidedignos para as práticas clínicas, avaliar testes com aplicação em grande escala à população ou testes de previsão de risco ou rastreios, utilizando o modelo ACCE e outros componentes, desenvolver recomendações para a utilização adequada da informação genética, identificar as falhas nos conhecimentos e realizar estudos para solucionar as falhas (Boccia, Brand et al., 2009).

O NOPHG é um exemplo de modelo “identifica, informa e integra” a seguir, incluindo atividades desenvolvidas de *horizon scanning*, *guidelines*, informática e suporte de programas do estado (Green et al., 2015). O *horizon scanning* é um método de investigação de literatura utilizado para identificar estudos associados à genómica com tradução baseada na evidência da genómica em melhores cuidados de saúde e prevenção de doenças (Green, Dotson et al., 2015). A base de dados disponibilizada contém recursos para informar acerca das principais aplicações da genómica, contém bases de dados para procurar *guidelines*, artigos de tradução das aplicações genómicas, literatura de epidemiologia do genoma humano, recursos do CDC, entre outros.

A Comissão Europeia, em 2004³, comprometeu-se em atingir um elevado nível de qualidade nos testes genéticos e em aumentar a cooperação e partilha de informação aumentar a coerência e divulgar as boas práticas. Em 2005, a Comissão Europeia reconheceu a necessidade da integração dos determinantes genéticos na saúde pública, pelo que em 2006 foi fundada a *Public Health Genomics European Network* (PHGEN) com o objetivo de assegurar a complementaridade e a promoção de sinergias, existem representantes de todos os estados membros da EU, países candidatos e países EFTA-EEA, representantes de outras *networks* Europeias (Ex: EuroGentest, Orphanet, EUnetHTA, PHOEBE ou NuGO) e de instituições relevantes a nível Europeu e internacional (Ex: WHO, WTO, OECD, STOA, AETMIS, NOPHG, GRaPHInt,

³ Relatório: “Life Sciences and Biotechnology” 250, April 7th, 2004.

HumGen, TOGEN ou UK DNA Banking Network) (Brand and Brand, 2012). As prioridades desta *network* seriam identificar e listar os especialistas nesses países, fornecer os problemas e prioridade desta área na Europa, contribuir para a cooperação e troca de informação, identificar adversidades e barreiras no mercado transfronteiriço e promover e estimular o empenho dos países nesta área ao suportar este *networking* para alcançar a sustentabilidade (Boccia, Brand et al., 2009). Através desta *network*, será possível a tradução de avanços científicos em políticas e intervenções com base em evidências que melhoram a saúde da população (Brand and Brand, 2012).

1.4.1. Exemplos de países com projetos de integração da genómica

A Itália é o exemplo de um país que integrou no seu Plano de Prevenção Nacional a genómica, com a intenção de uma utilização mais adequada do conhecimento e das tecnologias genéticas (Simone, Mazzucco et al., 2013). Simone, Mazzucco et al. (2013) descrevem as políticas de saúde pública de Itália nas quais foram inseridas pela primeira vez a genómica e a medicina preventiva, e mencionam dois documentos de planeamento da medicina preventiva baseada na genómica, nomeadamente o *2010-2012 National Prevention Plan (NPP)* e o *2011-2013 Technical Document for the reduction of the burden of cancer diseases*. Sendo que este país é o único na Europa onde existe um sistema de monitorização dos testes genéticos, desde os anos 80 (Simone, Mazzucco et al., 2013).

Na Bélgica foi criada uma *network* para cientistas e clínicos, a *Belgian Medical Genomics Initiative (BeMGI)* com o objetivo de impulsionar a investigação, traduzir o conhecimento genómico para os cuidados clínicos, traduzir as técnicas *next-generation* de sequenciação do genoma para as práticas clínicas e preparar as futuras gerações de investigadores e clínicos para a utilização das tecnologias genómicas (Manolio, Abramowicz et al., 2015). Existem outros países com programas de sequenciação de genomas na população, por exemplo a Estónia, a Coreia, o Kuwait e Reino Unido. Estes programas são úteis para a avaliação do risco de doença, para a previsão da resposta aos fármacos, para o diagnóstico e para a investigação biomédica (Manolio, Abramowicz et al., 2015). No Canadá, o projeto de investigação *Genomics and Personalized Health*

(GAPH) já fundou 17 projetos de implementação da medicina genômica e de investigações relacionadas com a administração da saúde, tecnologias e com a eficácia comparativa, revelando a importância e a capacidade de inovação do setor privado na integração da genômica (Manolio, Abramowicz et al., 2015). O Japão tem um projeto semelhante ao do Canadá para a capacitação do país para a genômica (biobancos e bases de dados) e de avaliação dos custos, eficácia e impacto das informações e tecnologias genômicas nas práticas clínicas (Manolio, Abramowicz et al., 2015).

Várias instituições de saúde pública Europeias e dos Estados Unidos que trabalham com investigadores nas áreas da genética e ciências moleculares e nas ciências populacionais (figura 9), humanitárias e sociais, estão otimistas relativamente à relevância da genômica na saúde pública (Brand and Brand, 2012). Algumas dessas instituições são: *Public Health Genetics Unit* (PHGU), em Cambridge, no Reino Unido; *German Center for Public Health Genomics* (DZPHG), em Bielefeld; *Turkish Center for Public Health Genomics and Personalized Medicine* (TOGEN), em Ankara; *US NOPHG*, no CDC, em Atlanta. Estas instituições têm ligações ou fazem parte dos projectos nacionais de estudos do genoma, estão a traduzir o conhecimento com base no genoma para a saúde pública, com o apoio da biotecnologia, bioinformática e biobancos, e também dão suporte nos processos de implementação de estratégias e políticas de saúde pública (Brand and Brand, 2012).

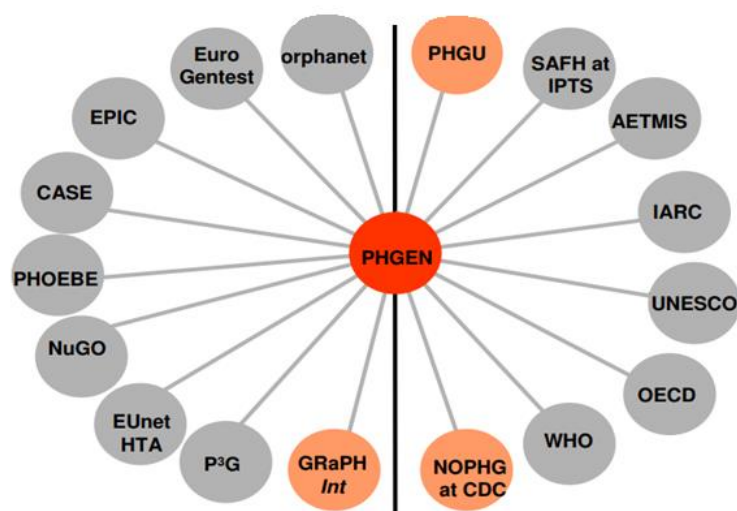


Figura 9- Resumo das instituições e *networks* envolvidas na integração e tradução do conhecimento e tecnologias genômicas na saúde pública, adaptado de Angela Brand – PHGEN em European Health Forum Gastein. Fonte: http://www.phgen.eu/typo3/fileadmin/downloads/A_Brand.pdf, acesso: 10/10/2017.

1.4.2. Portugal e a genómica

Em Portugal, desde 1998, foram surgindo leis associadas à genética e à sua utilização na saúde pública, mais especificamente relativas aos biobancos, à prevenção e diagnóstico (testes genéticos) e ao tratamento (terapia de genes). Estas leis são a lei nº 67/98, de 26 de Outubro (proteção dos dados pessoais), a lei 12/2005, de 26 de Janeiro (informação de saúde e informação genética pessoal), a lei nº 21/2014, de 16 de Abril (investigação clínica), a norma 015/2013 (consentimento informado), 56/CNECV/2008 (venda direta de testes genéticos ao consumidor), 57/CNECV/09 (direitos dos pacientes à informação e consentimento informado) e 68/CNECV/2012 (informação genética, bases de dados genéticas e testes genéticos) (Cordeiro, 2014).

Vários desafios foram sendo identificados quando o tema é a genética e a saúde pública, como os rápidos avanços nas tecnologias moleculares, a difusão dos testes genéticos e genómicos no setor clínico e as incertezas associadas ao uso e valor destes tipos de testes (Arnett and Claas, 2016). No caso mais específico de Portugal, existem alguns constrangimentos nesta área, por exemplo, relativos à organização dos serviços de Genética Médica Clínica e à necessidade de formação dos profissionais de saúde relativamente à prevenção na área da Genética, provocando uma prestação de cuidados de saúde em genética clínica limitada (Magalhães et al., 2016).

O *Coimbra Genomics* é uma empresa que tem como objetivo a medicina personalizada, desenvolvendo ferramentas que possibilitem a introdução do conhecimento genómico nas práticas médicas, mais especificamente na tomada de decisões adaptadas às características genéticas individuais. Esta empresa desenvolveu uma plataforma através da qual a sequenciação do genoma pode auxiliar o diagnóstico, tratamento e prescrição personalizada baseada na informação genética dos pacientes (<http://www.coimbra-genomics.com/pt-pt/elsie>, acesso: 15/07/2017).

2. Objetivos e questão de investigação

A genómica é uma área ampla, em constante evolução e com um crescente número de investigações que contribuem para o melhoramento dos serviços de saúde,

pelo que o objetivo deste estudo é a compreensão da situação atual da genómica em Portugal, mais especificamente nos serviços de saúde, e de que forma está integrada na saúde pública do país e estudar as formas de integrá-la.

Através do objetivo principal, podemos identificar vários objetivos específicos que se pretende alcançar com este estudo:

- Identificar os problemas na saúde pública em relação à genómica;
- Explorar a importância da integração da genética e da genómica na saúde pública de um país;
- Verificar em que ponto se encontra o país relativamente à inclusão da genómica em saúde pública nos serviços de saúde;
- Identificar soluções para a integração da genética na saúde pública em Portugal, mantendo a qualidade, equidade e segurança dos cuidados de saúde;
- Desenvolver um meio de transmissão da importância do tema abordado no estudo e dos resultados, como por exemplo, soluções, alternativas e recomendações.

Após a discriminação dos objetivos desta investigação, surge a questão de investigação “Qual a orientação do sistema de saúde pública português face à recente área da genómica em saúde pública e qual a melhor forma de integra-la nos serviços de saúde do país?”

III. Material e métodos

O presente estudo apresenta uma abordagem metodológica do tipo qualitativo. Os métodos qualitativos implicam um contacto com o objeto em estudo (pessoas, locais ou factos) e através desse contacto recolher dados observáveis e fazer alegações com base em perspetivas construtivas ou em perspetivas reivindicatórias/participativa ou em ambas (Creswell, 2007). De acordo com Morse and Field (1995) os métodos qualitativos são “indutivos, holísticos, émicos, subjetivos e orientados para o processo; usados para compreender, interpretar, descrever e desenvolver teorias relativas a um fenómeno”.

Os estudos qualitativos são úteis com os seguintes objetivos: compreender acontecimentos, situações e ações nas quais os participantes estão envolvidos e compreender as suas experiências e o seu significado; compreender o contexto de atuação dos participantes e de que forma pode influenciar as suas ações; identificar situações, problemas e influências não previstas e gerar novas teorias de base empírica; compreender os processos de acontecimentos e de ações; e desenvolver explicações sobre as inter-relações entre os diferentes componentes da situação (Maxwell, 2012). Este tipo de estudos também podem ser útil quando tem-se como finalidade de intervenção ou alteração de políticas para melhorar uma situação, ação, procedimento, serviço, programa, entre outros (Maxwell, 2012).

Uma das principais razões para a escolha do método qualitativo está relacionada com o facto de o estudo ser exploratório, ou seja, não existe muita informação escrita sobre o tópico em estudo e havendo a possibilidade de, assim, o investigador construir novo conhecimento ao ouvir os participantes e a partir das suas conclusões (Creswell, 2007). Neste estudo, realizou-se uma revisão da literatura para o enquadramento teórico, transmitindo ao leitor a importância de estudar este tópico (Creswell, 2007). No passo seguinte, desenvolveu-se um *policy paper*, envolvendo atores críticos para a translação das principais informações recolhidas da revisão da literatura. A etapa final, com a escolha da utilização do *focus group*, para permitir a exploração de visões de diferentes indivíduos acerca do tema em estudo, possibilita o diálogo entre interessados

e permite a aprovação do *policy paper* e adição das conclusões do *focus group* e do estudo.

1. Revisão da literatura

O enquadramento teórico é um dos principais suportes para a investigação científica e os fatores críticos para cumprir com os objetivos estabelecidos. Deste modo, recorreu-se à realização de uma revisão da literatura para enquadramento teórico e obteve-se informação acerca da genómica e da saúde pública e das melhores formas de integrá-la nesta última. A revisão da literatura é considerada uma análise crítica e um resumo da informação relevante obtida através de uma pesquisa da literatura acerca tema em estudo, nomeadamente o estado da arte, e recorrendo a diversas fontes (publicações, artigos científicos, livros, entre outros) para fornecer informação atualizada acerca desse tema (Cronin et al., 2008).

Relativamente ao tipo de revisão de literatura a executar, existem dois tipos de revisão, a revisão da literatura tradicional ou narrativa e a revisão da literatura sistemática. A revisão da literatura tradicional é definida como uma análise crítica e resumo do conjunto de literatura pesquisado e consequentemente um meio de delineamento de conclusões dos estudos relevantes e dos conhecimentos acerca do tema em questão (Cronin, Ryan et al., 2008). A revisão da literatura sistemática é mais rigorosa e bem definida relativamente a determinado tópico, assim deve-se especificar a linha temporal na qual a literatura foi selecionada e os métodos utilizados na sua síntese e avaliação, ou seja, devem ser apresentados os critérios utilizados: para formular a questão de investigação; na inclusão e exclusão; na seleção e no acesso à informação; no acesso à qualidade da informação; na análise, síntese e distribuição dos novos conhecimentos (Cronin, Ryan et al., 2008).

A metodologia utilizada na revisão da literatura depende da questão de investigação, dos objetivos que se pretende alcançar com a investigação, do campo de investigação, do tempo disponível para a sua realização e do grau de profundidade que se pretende alcançar com a recolha de dados (Rowley and Slack, 2004). Assim,

procedeu-se com a realização de uma revisão da literatura tradicional com o objetivo de fornecer um *background* ao leitor acerca do tema e para a sua compreensão do conhecimento atual, dando ênfase à importância de novas investigações para este assunto.

Na aquisição da literatura, utilizaram-se bases de dados eletrônicas devido à quantidade de informação disponível e devido à rapidez de acesso a tal informação, e a base de dados utilizada foi a PubMed da NCBI devido ao agrupamento de literatura biomédica disponível de jornais das ciências da vida, do MEDLINE e de livros *online*. Para identificar a literatura na base de dados, utilizaram-se palavras-chave e combinações de palavras-chave, dado que esta base de dados utiliza comandos denominados *Boolean operators* (“AND”, “OR” e “NOT”) que facilitam a seleção dos artigos mais relevantes para o estudo em questão ao definir e conectar, desta forma, os termos da pesquisa. As principais palavras-chave utilizadas neste estudo foram: *Genomic OR Genetic AND Public health OR Healthcare OR Diseases OR Policy*; e *Public health genomics*. Com base nos artigos obtidos na pesquisa, utilizando estas palavras-chave, escreveu-se uma revisão de literatura sobre esta temática que forneceu suporte de informação para o estudo.

2. Policy Paper

Após a revisão da literatura, desenvolveu-se um primeiro rascunho do *policy paper* para servir como meio de transmissão da informação mais importante aos *stakeholders*, acerca da genómica em saúde pública e da sua integração dos serviços de saúde do país.

O *policy paper* é considerado uma ferramenta de comunicação orientada por valores e direcionada para os problemas com resolução política, como tal deve ser lido, discutido e compreendido para que alcance o impacto pretendido (Young and Quinn, 2002). Desta forma, devem ser apresentados argumentos claros e persuasivos como fundamento para as recomendações apresentadas e consequentemente como meio de atuação e decisão política (Young and Quinn, 2002).

Os *policy papers* têm como objetivo principal informar e influenciar o público-alvo, muitas vezes são direcionados a outros especialistas em política ou grupos de investigação. Os dados e os argumentos facultados por um *policy paper* podem ser utilizados no processo de decisão política, em qualquer fase ou em várias fases deste processo, por exemplo, na disponibilização de políticas alternativas e recomendações, na promoção de uma implementação política ou na avaliação de uma opção política (Young and Quinn, 2002).

Para alcançar os objetivos especificados anteriormente, é importante, primeiramente, definir e especificar a urgência do problema político em causa, delinear as possíveis alternativas políticas para resolver esse problema, verificar e avaliar os possíveis resultados e posteriormente definir as alternativas e recomendações a expor com base em evidências (Young and Quinn, 2002). Deste modo, um *policy paper* deve seguir, de acordo com Young and Quinn (2002) a estrutura geral seguinte:

- Título;
- *Abstract*;
- Índice;
- Introdução;
- Descrição do problema;
- Opções/alternativas políticas;
- Conclusão e recomendações;
- Apêndice;
- Bibliografia;
- Notas finais.

No entanto, esta exposição da estrutura serve como guia para o desenvolvimento de um *policy paper*, não sendo necessário seguir esta ordem ou até mesmo incluir todos estes componentes, ou seja, esta decisão depende dos objetivos do investigador, da natureza do tema e dos argumentos a apresentar (Young and Quinn, 2002). Neste estudo, a estrutura descrita acima serviu como guia para escrever o rascunho de um *policy paper* que sucede a investigação.

O problema político discutido no *policy paper* desenvolvido surgiu após a revisão da literatura do tema “Genómica em saúde pública” e do resumo da importância deste tema para a saúde pública e para os serviços de saúde de um país. Deste modo, foi discutido o documento produzido, o tema exposto e as questões mais pertinentes para os serviços de saúde de Portugal num *focus group* realizado, podendo deduzir-se a existência de alternativas políticas benéficas para o país, concluir a sua importância e salientar as recomendações políticas.

3. *Focus group*

A revisão da literatura forneceu a informação necessária para compreender a importância do tema em estudo e da realização de um *focus group*, para obter informação acerca dos problemas que este tema enfrenta, os benefícios e os beneficiários da integração desta área em Portugal, as implicações que se pode enfrentar e o futuro e para validar e fazer sugestões de melhorias ao documento *policy paper* produzido.

O *focus group* é uma técnica que permite a recolha de dados através das respostas facultadas por um grupo ou grupos de pessoas a determinadas questões de interesse para investigação, com o objetivo de obter opiniões ou informações através dessas respostas às perguntas expostas, permitindo a elaboração de novos conhecimentos (Galego and Gomes, 2005). A flexibilidade da utilização desta técnica, podendo ser utilizada isoladamente ou em conjunto com outras técnicas, permite a sua aplicação para a recolha de dados primária ou para contextualização (Galego and Gomes, 2005).

A frequência da utilização do *focus group* como uma técnica de investigação científica está relacionada com o aumento dos propósitos desta técnica, começando pela compreensão da relação causa-efeito através das respostas dos participantes a questões associadas, para a clarificação de resultados invulgares, para a verificação de conjecturas e para interpretações alternativas aos resultados da investigação (Galego and Gomes, 2005). No entanto, esta técnica também pode estar associada a pesquisas exploratórias

quando existe pouca informação disponível acerca do tema em estudo (Stewart et al., 2007), gerando hipóteses para futuras investigações e detetando problemas associados a programas, produtos ou serviços (Galego and Gomes, 2005).

As vantagens do *focus group* consistem no conceito de debate em torno de um tema comum aos participantes que permite a estes a construção e reconstrução dos seus pontos de vista relativos ao presente e futuro, permite aos participantes responderem ao mesmo tópico de diferentes formas e permite a interação entre os indivíduos do grupo, criando-se uma ligação entre vários conceitos durante a discussão e possibilitando os participantes a discuti-los (Nagle and Williams, 2013). Outras vantagens são o tipo de informação obtida (fornece uma compreensão mais profunda do fenómeno em estudo), a rapidez na obtenção de informação e o facto de ser económico (Nagle and Williams, 2013).

A nível da seleção dos participantes, é importante definir o perfil e o número de participantes, ou seja, o grupo de participantes deve ser equilibrado e constituído por indivíduos com características comuns que vai depender da natureza do estudo (Galego and Gomes, 2005). Para além dos participantes, deve existir um moderador que não deve intervir na dinâmica do grupo e tem como função promover a participação de todos os indivíduos, manter a discussão dentro dos objetivos definidos e distribuir equitativamente o tempo de discussão entre os participantes (Galego and Gomes, 2005). Relativamente ao número de participantes, Morgan (1997) sugere que o *focus group* seja composto por seis a doze indivíduos. No entanto, Greenbaum (1988) reconhece os minigrupos compostos por quatro a seis participantes como um entre três tipos de *focus group*. Hancock et al. (2007) apresentam vários tipos de amostragem: a amostragem de conveniência; a amostragem caso-típico; a amostragem de caso crítico ou de informantes-chave; a amostragem de máxima variação; a amostragem intencional; a amostragem por bola de neve; e a amostragem de casos extremos ou desviantes. Assim, optou-se pela escolha da amostragem de casos críticos ou de informantes-chave, na qual o investigador opta pela escolha dos participantes de acordo com a posição ou cargo que detêm (por exemplo, a posição dentro de uma organização ou a especialidade em determinada área) e porque conhecem bem a população ou o tópico em estudo.

Para a discussão em formato de *focus group* convidaram-se quatro especialistas na área em estudo (genómica em saúde pública) e áreas associadas (genética humana, toxicogenómica e ciências farmacêuticas). Para a orientação da discussão a decorrer, o papel do moderador é importante para a qualidade da informação recolhida, dependendo do relacionamento que estabelece com os participantes, facilitando a discussão, e da capacidade de este criar e formular questões pertinentes e apropriadas, sem influenciar os participantes (Flick, 2006). Deste modo, para a condução da discussão deve ser seguido um guião previamente elaborado com o simples objetivo de contemplar o percurso do *focus group*, os aspetos a focar na discussão e as questões a desenvolver.

Neste estudo, elaborou-se um guião para o *focus group* (ver anexo 1), o qual incluía a exposição do consentimento informado aos participantes, a realização de uma breve apresentação do tema a abordar (ver anexo 2) e a exibição de um conjunto de seis questões importantes para responder à questão de investigação, geradas através da literatura analisada. Estas questões foram discutidas por um grupo de quatro indivíduos especialistas, da área ou outra área associada importante para o estudo, previamente selecionados pelo investigador e convidados por *e-mail* para a participação do *focus group* realizado no dia 6 de Junho de 2017, e na presença de um moderador e de um co-moderador. Para além da discussão do conjunto de perguntas expostas, contribuindo para o diálogo entre parceiros do terreno (*policy dialogue*), o *focus group* fez parte do processo de validação do *policy paper* desenvolvido.

Após a recolha dos dados através desta técnica, a interpretação e análise das respostas e dos dados deve assegurar a objetividade e o maior aproveitamento possível das informações facultadas pelos participantes.

IV. Resultados e discussão

Após a revisão da literatura, identificaram-se os aspetos mais importantes no estudo da temática “Genómica em saúde pública” e da integração da Genómica nos serviços de saúde de um país, tendo em conta a pouca informação existente acerca deste tema em Portugal.

Em seguida, procedeu-se à escrita de um primeiro rascunho do documento *policy paper* composto pela introdução da genómica em saúde pública e da contribuição da integração desta nos serviços de saúde, seguido pelas variadas aplicações da informação genética e genómica através de testes genéticos, de serviços de outras áreas (p. e. farmacogenética) e da Genética Médica e dando alguns exemplos da contribuição na prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças. No seguimento destes tópicos, é abordada a integração da genómica na saúde pública que inclui aspetos de intervenção necessária para integrar a genómica em saúde pública em Portugal, implicações éticas, legais e sociais e os custos associados à integração desta área. Por fim, demonstrou-se o potencial da área abordada a nível internacional, expondo exemplos de países que integraram a genómica na saúde pública do país, e descreveu-se algumas recomendações para Portugal.

De forma a debater o tema em estudo e validar o *policy paper*, produziram-se seis questões a abordar no *focus group*:

1. A quem, de que forma e com que propósitos devem ser **aplicados os testes genéticos e os serviços genéticos**?
2. De que forma a **Saúde Pública pode utilizar a Genética** e quais os primeiros passos para a sua integração?
3. Será **mais vantajoso a utilização da genética na prevenção de doenças** em alternativa ao tratamento doenças? Será que diminuirá os custos da saúde?
4. Quais as possíveis **interações com os serviços de CSP (Cuidados de Saúde Primários), laboratórios, clínicas**?
5. Que **novas competências** devem ser adquiridas por parte dos profissionais de saúde? **Novas profissões**?

6. Quais as **implicações éticas**, legais e sociais associadas à sua integração nos serviços de saúde?

Estas questões foram colocadas a quatro convidados (C1-C4), especialistas em áreas importantes para a integração da genómica nos serviços de saúde, que participaram no *focus group*, de modo a compreender a situação Portuguesa e responder aos objetivos deste estudo. Assim, em seguida, procede-se à descrição de algumas respostas dos convidados e análise dessas mesmas relativamente a cada uma das questões discutidas.

Na primeira questão, “A quem, de que forma e com que propósitos devem ser aplicados os testes genéticos e os serviços genéticos?”, foi possível destacar vários comentários importantes: *a prescrição dos testes genéticos por parte dos médicos deve ser analisada e é um importante tema de estudo (C1); existe um grupo de trabalho da Direção Geral de Saúde (DGS) para definir normas de prescrição de testes genéticos porque atualmente os médicos no geral não conseguem prescrever (C2); a dificuldade de prescrever testes genéticos pelos médicos pode ter como consequência o aumento dos custos e do tempo dos especialistas da área da genética, devido à falta de testes realizados previamente às consultas de especialidade (C2); diferença entre o conceito de teste pré-sintomático e teste não pré-sintomático e quando devem ser aplicados (C2); os testes pré-sintomáticos só podem ser prescritos por especialistas genéticos e após a identificação da alteração genética (mutação) na família (C2); qualquer médico pode prescrever ao doente determinado teste não pré-sintomático (C2); o rastreio genético só pode ser aplicado quando existe benefício precoce de prevenção, havendo a necessidade de utilizar dados agregados da população (C2); o estudo de biomarcadores de suscetibilidade para identificar subgrupos através de polimorfismos de suscetibilidade acrescida é importante para reconhecer grupos de intervenção genética (C3); importante realizar estudos populacionais e de saúde ocupacional para identificar grupos de risco (C3); para além dos testes e serviços genéticos fornecidos pelas entidades públicas ou público-privada, existe a venda direta ao consumidor de testes genéticos, mas está associada à falta de aconselhamento relativamente aos testes e aos seus resultados (C4).*

A discussão deste primeiro tópico facultou informações para responder à questão de “a quem, de que forma e com que propósitos” os testes genéticos devem ser aplicados, nomeadamente, a pessoas com familiares com alteração genética identificada, por médicos especialistas da área e com a finalidade de diagnóstico, prevenção ou tratamento. No entanto, através dos comentários fornecidos pelos participantes, verificaram-se alguns problemas existentes no país relativamente aos testes genéticos e aos serviços genéticos, possibilitando a elaboração de uma tabela que resume esses problemas (tabela 5).

Tabela 5- Resumo dos problemas associados aos testes e serviços genéticos, o impacto que tem na saúde pública e possíveis soluções discutidas.

| Problemas | Impacto | Soluções |
|---|--|--|
| Dificuldade na prescrição de testes genéticos por parte dos médicos no geral. | Aumento do tempo e custos de um especialista genético. | Orientações específicas para a prescrição de testes – DGS. |
| Falta de dados agregados da população. | Rastreios – necessários dados para comprovar benefícios precoces de prevenção. | Plataformas de biomonitorização humana; Bases de dados de registos. |
| Identificação de grupos de risco. | Reduzida prevenção e intervenção genética. | Estudos de biomarcadores de suscetibilidade; estudos populacionais. |
| Venda direta ao consumidor de testes genéticos. | Utilização de testes e serviços genéticos sem aconselhamento apropriado. | Promoção de informação correta; <i>empowerment</i> da população; melhorar a literacia. |

De acordo com o artigo 9 da lei nº 12/2005, de 26 de Janeiro, a prescrição dos testes genéticos para “deteção do estado de heterozigotia para doenças recessivas, o diagnóstico pré-sintomático de doenças monogénicas e os testes de suscetibilidades genéticas em pessoas saudáveis” só podem ser realizados “com autorização do próprio, a pedido de um médico com a especialidade de genética, após consentimento informado, expresso por escrito”. Ou seja, qualquer médico pode prescrever determinado teste não pré-sintomáticos, mas os testes pré-sintomáticos apenas podem ser prescritos por médicos de especialidade genética e após a identificação da alteração genética (mutação) em algum familiar, dado que as consultas de especialidade dispõem das condições necessárias para o aconselhamento genético, tal como referido na Norma nº 013/2017 de 13/07/2017, da DGS – Abordagem diagnóstica e critérios de

referenciação da paramiloidose no adulto. Nem sempre existe histórico familiar da mutação, podendo ter outras causas, como por exemplo o cancro da mama que tem uma maior probabilidade de ser esporádico do que hereditário (Van der Groep et al., 2006). A norma referida, menciona também que no caso se suspeita clínica da doença, o paciente é referenciado para consulta de especialidade hospitalar para realização de teste molecular e diagnóstico.

Existe sempre uma referenciação para consultas de especialidade para realização de testes genéticos e para diagnóstico de doenças, contudo poderia ser vantajoso que os médicos de clínica geral e familiar pudessem prescrever testes genéticos e ter competências a este nível, diminuindo custos e tempo associados à especialidade genética. No entanto, seria necessário a realização de estudos relativamente à prescrição de testes genéticos para comprovar benefícios e posteriormente delinear normas, orientações e novas leis.

No caso do rastreio genético, Andermann and Blancquaert (2010) mencionam o rastreio genético como um meio importante para traduzir os avanços genéticos e genómicos para a saúde da população. Contudo, muitas vezes a disponibilidade dos novos testes de rastreio genético ultrapassa a capacidade da sua integração nos serviços de saúde, e para que estes sejam introduzidos ou alargados a programas de rastreio é necessário analisar dados e evidências para avaliar os riscos, os benefícios, os custos do rastreio de diferentes pontos de vista e o debate das implicações morais e sociais (Andermann and Blancquaert, 2010). Desta forma, os profissionais dos cuidados de saúde primários devam estar preparados para transmitir informação aos seus pacientes e à comunidade acerca dos diferentes serviços de rastreio genético, permitindo um processo de tomada de decisão informado (Andermann and Blancquaert, 2010).

Os testes e serviços genéticos são fornecidos por entidades públicas ou privada após prescrição médica, porém existem empresas de venda direta ao consumidor de testes genómicos (p. e. 23andMe, Navigenics e deCODEme) com o objetivo de dar meios de capacitação aos consumidores para controlar a sua saúde através da avaliação do risco genético (McGuire and Burke, 2008). A empresa 23andMe disponibilizou acesso direto a informações genéticas aos consumidores sem que fosse preciso a ida ao

médico, criando uma discussão entre o “paternalismo” médico e o direito das pessoas à sua informação médica (Annas and Elias 2014).

Para a integração dos testes genéticos e dos rastreios nos serviços de saúde é fundamental a investigação em várias áreas, desde investigação básica, laboratorial, estudos epidemiológicos baseados na população e comportamentais, e estudos de eficácia clínica (Institute of Medicine (US) Committee on Genomics and the Public's Health in the 21st Century, 2005). Fallin et al. (2016) referem alguns objetivos da saúde pública em que a compreensão do papel da predisposição genética nas doenças humanas, da função dos genes e da sua interação pode contribuir para melhorar as estratégias de intervenção e prevenção, nomeadamente na melhoria da predição de riscos individuais, no planeamento e implementação de intervenções biológicas alvo e no melhoramento da compreensão da biologia das doenças. Para identificar grupos de risco, existem estudos que demonstram a importância da interação entre os fatores genéticos e os ambientais e outros que identificam a suscetibilidade individual para determinados agentes ambientais (Christiani et al., 2008). Por exemplo, estudos de suscetibilidade genética no local de trabalho podem fornecer informações da causa da doença e determinação de genes sensíveis ao ambiente, identificar subpopulações suscetíveis à exposição de agentes ambientais e permitir delinear limites de exposição tendo em conta a suscetibilidade genética, proporcionando o rastreio genético no trabalho para identificar indivíduos assintomáticos com características genéticas que “facilitem” o desenvolvimento de doenças ocupacionais, por exemplo o cancro da bexiga e a doença do berílio (Christiani, Mehta et al., 2008).

A segunda questão “De que forma a Saúde Pública pode utilizar a Genética e quais os primeiros passos para a sua integração?” permitiu identificar várias áreas nas quais é possível conjugar a genética com a saúde pública e identificar qual o principal foco para começar a integrar a genética na saúde pública, através das seguintes respostas: *a Farmacogenética é uma área que pode contribuir para a diminuição da toxicidade e reações alérgicas e também pode ajudar na diminuição dos custos (C1); os estudos na população permitem identificar subgrupos da população onde a prevalência de determinada doença é maior e fornecer mais dados para o background genético da população do país (C1); as doenças raras são um ponto importante na saúde pública*

(C2); os primeiros passos para integrar a genética na saúde pública são as doenças raras e o rastreio neonatal (C2); ainda estamos longe de utilizar a genômica nos cuidados de saúde, sendo que primeiramente começa-se com a genética, devido à educação dos profissionais relativamente às áreas (C3); estudos populacionais são importantes para identificar polimorfismos de suscetibilidade acrescida (C3); a medicina ocupacional permite identificar grupos suscetíveis a determinados materiais ou ambiente de trabalho, permitindo a prevenção de doenças (p. e. radiação) (C3); a resistência a fármacos pode ser combatida com o auxílio da genômica (farmacogenômica) (C4); as várias áreas da Genética Médica (citogenética, genética clínica e genética molecular) são importantes para a saúde pública (C4); o estudo dos microrganismos (perfil genômico) também pode ser importante para a vigilância na saúde pública, na identificação, prevenção e intervenção (C4).

A genômica pode ter inúmeras vantagens para a saúde pública, tendo surgido áreas de elevado interesse. A farmacogenômica é uma delas, contribuindo para a prescrição do medicamento otimizado para uma pessoa específica (fármaco e dosagem), para a resposta individual a fármacos, minimizando a toxicidade e aumentando a eficácia, para as terapias farmacológicas e para a indústria farmacêutica e o processo de introdução de novos fármacos no mercado (Pirmohamed, 2001; Hiratsuka, Sasaki et al., 2006). Existem dois exemplos da contribuição da suscetibilidade genética para desenvolver testes genéticos para, antes da prescrição, identificar em risco de reações adversas. Esses exemplos são a hipersensibilidade ao abacavir e HLA-B * 57: 01 e a toxicidade de carbamazepina e HLA-B * 15: 02 (Daly, 2013).

As doenças raras são uma preocupação para a saúde pública, pelo que os primeiros passos para a inclusão da genética nos serviços de saúde incluem ações necessárias a este nível. A maioria das doenças raras são condições genéticas, resultando em alterações em traços bioquímicos e psicológicos ou manifestando-se muitas vezes como doenças comuns (p. e. agentes infecciosos, mutações, condições neurológicas ou doenças reumáticas) (Pariser and Gahl, 2014). Cornel et al. (2014) referem a necessidade de promover a realização de estudos em doenças raras e o melhoramento dos cuidados de saúde para pacientes com estas doenças, sendo este um dos primeiros pontos a lidar para a implementação da genética nos serviços de saúde.

A medicina ocupacional e os estudos populacionais são um fator importante para compreender as causas e os fatores relacionados com as doenças, de acordo com Pacheco-Figueiredo et al. (2016) é necessário realizar mais estudos baseados na população em Portugal devido à falta de dados para, por exemplo, a interpretação de resultados de estudos, principalmente dados relativos a características socioeconómicas, comportamentais e genéticas. Outra área que pode contribuir para a genómica em saúde pública é a microbiologia, utilizando a genómica para caracterizar organismos a nível da sua patogenicidade, sobrevivência e resistência a microrganismos e posteriormente desenvolver marcadores genético que podem influenciar o tratamento e o prognóstico das infeções (Kwong et al., 2015).

Para além da falta de estudos baseados na população para acompanhar os avanços genéticos e genómicos, a formação dos profissionais de saúde e os serviços genéticos também devem acompanhar as novas descobertas dessas áreas. Nippert et al. (2011) alertam para o facto de que deve existir profissionais de saúde informados para acompanhar o aumento das tecnologias genéticas, principalmente na administração de testes genéticos. Estudos em alguns países mostram que há falta de conhecimento adequado nos cuidados de saúde primários, dificultando a gestão de problemas genéticos básicos dos pacientes (Nippert, Harris et al., 2011). Desta forma, compreende-se que a educação e formação dos profissionais de saúde deve ser um dos primeiros passos para implementar a genética e genómica nos cuidados de saúde. Tal como a educação da população e a comunicação como elo de ligação entre os profissionais e a população para esclarecerem os pacientes acerca dos contextos da genómica, aconselharem-nos perante a prevenção e os tratamentos, e informar sobre os testes genéticos e a venda direta ao consumidor (Lea et al., 2011).

Após abordar a utilidade da genética e genómica para a saúde pública, surge a terceira questão “Será mais vantajoso a utilização da genética na prevenção de doenças em alternativa ao tratamento doenças? Será que diminuirá os custos da saúde?” que, através da sua discussão, revela uma associação positiva entre a utilização da genética na prevenção de doenças e a diminuição dos custos: *é mais vantajoso a prevenção de doenças, tendo como exemplo a farmacogenómica (C1); não vale a pena insistir em tratamentos que não são eficazes para determinadas pessoas (C1); a prevenção ganha*

sempre ao tratamento (C2); a genómica é uma área com tecnologias mais caras, no entanto, a sua utilização na prevenção compensa a longo prazo (C3); percepção das pessoas relativamente à falta de tratamento em Portugal associado à procura de tratamento no estrangeiro e pesquisas na Internet (C4).

Por unanimidade dos participantes, conclui-se que a prevenção supera o tratamento das doenças, devido, por exemplo, à ineficácia de determinados tratamentos perante as características genéticas individuais de cada pessoa, podendo ser aplicada a medicina personalizada para prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças (Agyeman and Ofori-Asenso, 2015). Por exemplo, Lee and Davies (2013) mencionam as tecnologias de sequenciação de ADN como um meio para reduzir os custos do tratamento, o desperdício de fármacos e o tempo associado, melhorando a prevenção e permitindo terapias alvo personalizadas.

Relativamente à prevenção, esta pode ter um impacto económico não só a nível da saúde mas também associado ao absentismo no trabalho devido a problemas de saúde, podendo contribuir para a redução do absentismo e diminuir o prejuízo da diminuição de produtividade, que de acordo com o *Gallup-Healthways Well-Being Index*, em 2012, foi de aproximadamente 80 mil milhões nos E.U.A. Raimundo, Picanço et al. (2013) realizaram um estudo em Portugal que associa a utilização da genotipagem aos benefícios económicos para o Serviço Nacional de Saúde, tendo como vantagem a diminuição do número anual de internamentos. No futuro, devem ser efetuados estudos e avaliações custo-benefício para acelerar a tradução das novas tecnologias genéticas e do conhecimento genómico nas práticas clínicas.

A quarta questão “Quais as possíveis interações com os serviços de CSP (Cuidados de Saúde Primários), laboratórios, clínicas?” está relacionada com as vantagens da interação e comunicação entre diferentes serviços e entidades, tal como podemos verificar: *a prescrição dos testes genéticos por parte dos médicos dos CSP e os resultados (C1); resultados e análise – rastreios e diagnóstico precoce (C2); as leis têm um papel fundamental na forma como os serviços interagem (C2); o desenvolvimento de tecnologias, a informática e bioinformática são importantes para a análise e tratamento de dados e para a partilha de informação entre serviços (C3);*

envolvimento de entidades (proteção civil, laboratórios, universidades, etc.) e organização em casos de catástrofes (C3); a comunicação e a desmistificação da área por parte dos especialistas é importante para os profissionais de saúde dos diferentes serviços (C4); o perfil genómico e as clínicas (C4).

Entre os vários serviços de saúde, cuidados de saúde primários, laboratórios, clínicas, entre outros, é essencial uma interação e comunicação para a integração dos testes genéticos e de rastreio. Becker et al. (2011) descrevem avaliações que devem ser efetuadas aos testes genéticos, a nível da validade analítica, validade clínica, utilidade clínica e problemas éticos, sociais e legais, para posteriormente serem implementados num enquadramento da genética clínica, cuidados médicos especializados, cuidados primários (como um programa de rastreio genético ou como uma oferta comercial). Assim, pode-se verificar a existência de uma interação entre vários serviços e que deve ser complementada por leis e normas para auxiliar na gestão dos serviços e para guiar os profissionais de saúde.

Para uma correta integração de testes genéticos e conhecimento genético nos serviços de saúde, a bioinformática e os sistemas de informação (SI) têm um papel fundamental para interligar os diferentes serviços, na partilha de informação, nas análises de dados e na realização de testes e exames, tal como Sintchenko et al. (2009) faz alusão. Sintchenko, Gallego et al. (2009) dá exemplos da importância da bioinformática no controlo de doenças infecciosas, biomonitorização, desenvolvimento de marcadores genéticos, realização e análise do perfil patogénico, entre outros. Desta forma, e da opinião de um dos participantes, seria uma mais valia incluir núcleos bioinformáticos, apoiados por SI de suporte, em ACES (Agrupamentos de Centros de Saúde) por exemplo.

Por último, a organização dos serviços de saúde e a interação entre esses serviços e as entidades públicas e privadas é crucial para a gestão de acidentes e catástrofes durante e após, na recolha de dados para estudos ambientais, recolha de exames para analisar os efeitos na população, estudos de biomarcadores de efeito precoce, entre outros. No entanto, existe a necessidade de uma maior organização em Portugal,

principalmente a nível da saúde pública a nível de catástrofes, como (Silva, 2011) menciona no caso do naufrágio do Prestige.

Após analisar a interação entre diferentes serviços e entidades, a questão “Que novas competências devem ser adquiridas por parte dos profissionais de saúde? Novas profissões?” é importante para compreender que novas competências devem ser adquiridas para a “Genômica em saúde pública”: *os profissionais de saúde estão pouco informados, pelo que é necessário haver mais formação e disciplinas relacionadas durante o curso (C1); é urgente haver formação em genética na Medicina geral e familiar (C2); educação da população de forma a combater a falta de informação e capacitar em relação à venda direta ao consumidor (C2); novos métodos e novas tecnologias – formação adequada e evitar abuso de utilização (C2); a genómica, em relação à genética, é uma área mais abrangente, com desenvolvimento novas tecnologias e inovações mas mais cara (C3); a bioinformática é essencial e requer conhecimentos e formação para a análise e o tratamento de dados, e até mesmo para quem recebe os resultados (C3); os médicos, durante a sua formação, não reconhecem como úteis as competências na área da genética (C4); competências a nível da comunicação são importantes para transmissão de informação a outros profissionais, médicos e pacientes, tornando-a mais acessível (C4); disponibilização de informação à população e o aconselhamento correto é importante para combater os problemas de literacia e de falta de informação acerca de opções terapêuticas no país e no estrangeiro (C4).*

Perante a opinião dos participantes, é imprescindível a educação e a formação dos profissionais de saúde durante e após o curso para adquirirem competências na área da genética, genómica e bioinformática. Plunkett-Rondeau et al. (2015) apontam que, no final do curso, os estudantes médicos não têm conhecimento adequado dos conceitos genéticos fornecidos e que os médicos não têm formação suficiente em genética e genómica, principalmente para a prescrição de testes genéticos, análise e comunicação dos resultados nos cuidados de saúde primários. Desta forma, é preciso colmatar a falta de conhecimento com a integração da genética e genómica nas escolas médicas das universidades e com formações aos médicos. A Sociedade Europeia de Genética

Humana definiu algumas competências que os profissionais de saúde devem ter relativamente à genética (Ianuale et al., 2014):

- Identificar indivíduos que têm ou podem ter uma condição genética;
- Comunicar informação genética de forma compreensível e sensível, ajudando os pacientes a tomar decisões e fazer escolhas para a sua saúde;
- Orientar pacientes com condições genéticas, utilizando *guidelines* especializadas;
- Obter ajuda e conselhos especializados acerca das condições herdadas;
- Coordenar os cuidados com outros profissionais dos cuidados de saúde primários, geneticistas e outros especialistas;
- Oferecer apoio psicológico e social aos pacientes e familiares afetados por doenças genéticas.

Para além dos médicos, a educação da população para as informações genéticas e genómicas é indispensável, havendo atitudes positivas por parte do público em receber este tipo de informação relativa a identificação do risco individual e familiar de desenvolver doenças (Miller et al., 2006).

Deste modo, percebe-se que a comunicação e a utilização de ferramentas genéticas são uma das competências mais importantes para a implementação da genética nos cuidados de saúde, facilitando a transmissão de informação genética médica entre especialistas, médicos e pacientes. Existem alguns *websites* disponíveis que podem auxiliar na recolha de informação e conhecimentos para uma melhor comunicação dos médicos aos pacientes relativamente ao diagnóstico e tratamento, como o GeneReviews, o Genetic Testing Registry e o Genetics Home Reference (Wolyniak et al., 2015).

Após as opiniões dos participantes, surge um aglomerado de competências e novas possíveis profissões que podem despontar com e para a integração da genética e genómica na saúde pública (figura 10).

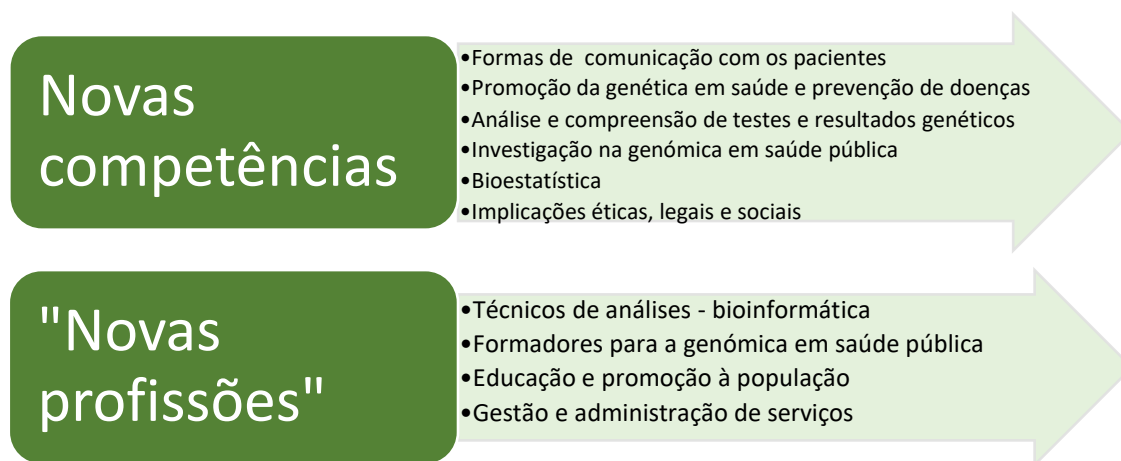


Figura 10 – Resumo das novas competências e novas profissões que surgem e podem surgir da integração da genómica na saúde pública.

Por fim, discutiram-se “Quais as implicações éticas, legais e sociais associadas à sua integração nos serviços de saúde?”, dado este ser um tópico de grande preocupação, de acordo com os comentários dos participantes: *a legislação em Portugal é restrita e não ajuda (C2); as implicações éticas associadas ao destino dos dados e estudos que envolvem a Medicina ocupacional, estudos populacionais, estudos de suscetibilidade, entre outros (C3); a venda direta ao consumidor de testes e serviços genéticos têm implicações éticas e legais preocupantes (C4); os temas mais importantes são a confidencialidade da informação, a legislação e a segurança informática (C4).*

A genómica em saúde pública é uma área que envolve várias questões éticas, legais e sociais, e de acordo com os convidados inclui aspetos de elevada preocupação, desde a legislação restrita existente em Portugal à qual devem ser sugeridas alterações e novos contributos, relativos à proteção dos dados relativos aos registos nacionais, aos dados de estudos populacionais, à venda direta ao consumidor de testes genéticos, entre outros. Wolyniak, Bemis et al. (2015) indicam outros problemas sociais e éticos na introdução de novas tecnologias genéticas, como a privacidade dos pacientes, a utilização de recursos dos cuidados de saúde, a discriminação de determinados grupos dentro de uma população e a autonomia dos pacientes na utilização dos testes e rastreios.

Um dos aspetos mais preocupantes é a venda direta ao consumidor de testes genéticos devido à falta de aconselhamento por especialistas e pelo facto de os dados e informações das pessoas poder ser utilizada sem consentimento para os propósitos das empresas ou vendida para investigações médicas. Porém, McGuire and Burke (2008) referenciam que as empresas utilizam os seus serviços com objetivos educacionais e informativos e que aconselham as pessoas a falar com um médico em caso de dúvidas, mas o tempo que os médicos dos cuidados de saúde primários têm disponível para cada paciente é demasiado reduzido para os vários deveres que têm perante os pacientes. Desta forma, confirma-se a importância de realizar investigações, avaliar tecnologias, desenvolver *guidelines* de práticas clínicas e ferramentas de comunicação, informação e promoção.

Para além de todos os pontos abordados durante este *focus group*, em consenso geral, a comunicação foi identificada como um fator significativo para solucionar muitos problemas aliados a esta temática. Desta forma, todos os participantes referiram a importância da realização de um *policy paper* para divulgar os principais objetos debatidos durante esta discussão e transmitir a sua importância, os problemas existentes e possíveis soluções e recomendações aos principais interessados (investigadores, parceiros, médicos, técnicos e outros profissionais da saúde).

Este *focus group* também funcionou como meio de validação e melhoramento de um rascunho de *policy paper* desenvolvido anteriormente com a finalidade de divulgação da temática e das conclusões deste *policy dialogue* realizado. De modo a que, os participantes mencionaram aspetos que consideravam pertinentes inserir no documento de *policy paper*, designadamente incluir a Genética Médica, as doenças raras e as doenças infecciosas como exemplos da utilidade da genética/genómica na saúde, acrescentar exemplos específicos da possibilidade de diminuir os custos da saúde em Portugal com recurso à genética, sugerir alterações e correções à lei nº12/2005, de 26 de Janeiro e concluir com recomendações para integrar a genómica nos serviços de saúde pública. As possíveis soluções e recomendações sugeridas pelos participantes estão resumidas na tabela 6.

Tabela 6 – Sugestões para possíveis soluções e recomendações com contributo positivo para Portugal.

| Soluções/Recomendações | Contribuição |
|---|--|
| Continuar e alargar o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. | Diminuir a mortalidade e/ou morbilidade. |
| Sensibilizar os profissionais da saúde para a inclusão da informação genética/genómica nas suas práticas diárias. | Utilidades e vantagens deste tipo de informação nas práticas dos profissionais, melhorando a prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças. |
| Criar mais registos de âmbito nacional relativo a doenças com componente genética. | Estes tipos de registos fornecem dados importantes para auxiliar os médicos nas suas práticas e para realizar estudos na população Portuguesa. |
| Facultar ou aumentar a formação dos profissionais de saúde em diversas áreas do conhecimento da genética e da genómica. | A formação pré e pós-graduada é imprescindível para acompanharem a evolução da genética/genómica na saúde pública. |
| Desenvolver novas competências. | Fornecer meios para uma adequada utilização da informação genética/genómica por parte dos profissionais. |
| Desenvolver mais estudos populacionais – epidemiologia genética. | Caracterização da população Portuguesa, de modo a melhorar a prevenção e vigilância das doenças. |
| Rever a organização em caso de desastre, envolvendo proteção civil, laboratórios, cientistas, entre outros | Envolver a genómica, para uma melhor gestão de desastres e de problemas de saúde provenientes. |
| Desenvolver normas para profissionais de saúde. | Aplicação da informação e das tecnologias de forma correta e efetiva nas suas práticas. |
| Prescrever tratamentos mais personalizados com base na informação genética. | Tratamento adequado para cada paciente, evitando consequências para a saúde destes e custos de saúde. |

Com o auxílio das opiniões e revisão dos participantes, foi possível desenvolver um documento político com informações acerca da genómica em saúde pública e recomendações para a integração do conhecimento genómico e das novas tecnologias nos serviços de saúde Portugueses (ver anexo 3). Em seguimento, surge como estratégia de disseminação desse documento, a sua publicação e divulgação pelo Instituto de Higiene e Medicina Tropical, para que alcance o maior número de interessados possível. Mais tarde, em 2018, será organizado um seminário sobre o assunto, dado a conclusão da carência sobre este tema em Portugal e da relevância desta área na melhoria dos serviços de saúde e, consequentemente, na melhoria da saúde da população.

V. Conclusão

Neste estudo, a realização da revisão da literatura permitiu recolher informação do tema em estudo, a “Genómica em saúde pública”, mais especificamente sobre a utilidade da genética nos serviços de saúde e exemplos da sua aplicação, os procedimentos e os desafios para a integração da genómica nas políticas e práticas da saúde pública de um país, os exemplos de países que já incluem a área nos cuidados de saúde e a situação Portuguesa relativa a esta temática. Este conhecimento proporcionou o desenvolvimento de um rascunho de um *policy paper*, intitulado “Genómica em saúde pública: como integrar a genómica nos serviços de saúde pública?”, que incluía um resumo das informações recolhidas mais importantes e recomendações para a integração da área na saúde pública, tendo por finalidade alcançar os principais interessados e parceiros da saúde pública e dos serviços de saúde do país.

Tendo como objetivo a aprovação do documento desenvolvido e a discussão de questões relevantes para uma melhor compreensão da temática em estudo, elaboradas a partir da revisão da literatura, concretizou-se um *focus group* com um grupo de especialistas da área. O *focus group* proporcionou a ligação entre toda a metodologia deste estudo, contribuindo para o debate de assuntos atuais no país relativos à temática da “Genómica em saúde pública”, para o *policy dialogue* entre parceiros do terreno, para referenciar a importância de ter um documento de divulgação de informação e para aprovar e sugerir melhorias a tal documento (*policy paper*).

Com este estudo, verificou-se que a prescrição de testes genéticos apenas pode ser efetuada por um médico especialista genético e que os pacientes suspeitos de doença ou condição genética são referenciados para centros de especialidade para confirmar diagnóstico. Para já, Portugal ainda está muito atrás na integração da genómica na saúde pública, no entanto, os primeiros passos para tal integração estão assegurados pelas iniciativas e programas de doenças raras e rastreios neonatal. A utilização da genética na prevenção de doenças tem um contributo positivo a nível da mortalidade e morbilidade da população e para a diminuição dos custos da saúde do país, em alternativa ao tratamento de doenças. Desta forma, surgem várias interações entre os serviços de cuidados de saúde primários, os laboratórios e as clínicas relativamente à prescrição dos

testes genéticos, realização de testes genéticos e análise dos resultados, promoção de informação e aconselhamento genético à população, integração e gestão de programas, utilização de novas técnicas e novas tecnologias genómicas, contínua atualização do conhecimento genómico e aplicação de métodos de prevenção, utilizando conhecimento, técnicas, testes e tecnologias genéticas para evitar o tratamento e possível morbilidade.

Para a inclusão da genética e genómica nas práticas dos cuidados de saúde é essencial a aquisição de competências na área por parte dos médicos, principalmente médicos de clínica geral e familiar, e dos profissionais de saúde a nível de obtenção, compreensão e aplicação de conhecimentos genéticos e genómicos, da análise de resultados de testes (bioinformática), da aplicação de técnicas básicas (p. e. árvore genealógica), prescrição de testes e medicamentos adequados, promoção de informação, aconselhamento genético, comunicação com especialistas e com a população, entre outros. Deste modo, existe uma elevada necessidade de educação e formação dos profissionais de saúde, não só para as áreas da genética e genómica como também para outras associadas, nomeadamente a farmacogenómica, a bioinformática, a medicina preventiva, comunicação, educação e promoção, entre outras.

A implementação da genética nos serviços de saúde requer uma abordagem política, sendo necessário alterações e correções à lei, dado que a lei Portuguesa é restrita. A temática abordada neste estudo envolve vários aspetos éticos, legais e sociais que levanta grandes preocupações, desde a partilha de dados, a confidencialidade, o consentimento informado, a educação dos profissionais, a literacia da população, a segurança informática, entre outros.

Por fim, conclui-se que a genómica em saúde pública, independentemente de ser uma área recente, está em constante evolução e oferece vários benefícios para os serviços de saúde e para a saúde pública de um país. Contudo, apesar de os estudos na área estarem a aumentar, ainda é necessário aumentar as investigações nesta e em áreas relacionadas, principalmente em Portugal, com a intenção de facultar mais dados nacionais para uma correta integração do conhecimento genético e genómico e das novas técnicas e tecnologias genómicas nas políticas e práticas de saúde pública do país.

VI. Referências

- Abel, E., Horner, S. D., Tyler, D. & Innerarity, S. A. (2005). The impact of genetic information on policy and clinical practice. *Policy, Politics, & Nursing Practice* 6: 5-14.
- Acheson, D. (1988). Report of the Committee of Inquiry into the future development of the Public Health functions and Community Medicine. *Report of the Committee of Inquiry into the future development of the Public Health functions and Community Medicine*.
- Agyeman, A. A. & Ofori-Asenso, R. (2015). Perspective: Does personalized medicine hold the future for medicine? *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences* 7: 239-244.
- Andermann, A. & Blancquaert, I. (2010). Genetic screening: A primer for primary care. *Canadian Family Physician* 56: 333-339.
- Annas, G. J. & Elias, S. (2014). 23andMe and the FDA. *New England Journal of Medicine* 370: 985-988.
- Arnett, D. K. & Claas, S. A. (2016). Precision medicine, genomics, and public health. *Diabetes Care* 39: 1870-1873.
- Aswini, Y. & Varun, S. (2010). Genetics in public health: Rarely explored. *Indian journal of human genetics* 16: 47.
- Barreirinho, S., Ferro, A., Santos, M., Ísio Costa, E., Pinto-Basto, J., Sousa, A., Sequeiros, J., Maciel, P., Barbot, C. & Barbot, J. (2003). Inherited and acquired risk factors and their combined effects in pediatric stroke. *Pediatric neurology* 28: 134-138.
- Becker, F., van El, C. G., Ibarreta, D., Zika, E., Hogarth, S., Borry, P., Cambon-Thomsen, A., Cassiman, J. J., Evers-Kiebooms, G., Hodgson, S., Janssens, A. C. J. W., Kaariainen, H., Krawczak, M., Kristoffersson, U., Lubinski, J., Patch, C., Penchaszadeh, V. B., Read, A., Rogowski, W., Sequeiros, J., Tranebjaerg, L., van Langen, I. M., Wallace, H., Zimmern, R., Schmidtke, J. & Cornel, M. C. (2011). Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. *European Journal of Human Genetics* 19: S6-S44.
- Bellagio (2005). Bellagio Statement. Genome-based Research and Population Health. Report of an expert workshop held at the Rockefeller Foundation Study and Conference Center, Bellagio, Italy, 14–20 April 2005.
- Bertier, G., Carrot-Zhang, J., Ragoussis, V. & Joly, Y. (2016). Integrating precision cancer medicine into healthcare—policy, practice, and research challenges. *Genome medicine* 8: 108.
- Boccia, S., Brand, A., Brand, H. & Ricciardi, G. (2009). The integration of genome-based information for common diseases into health policy and healthcare as a major challenge for Public Health Genomics: The example of the methylenetetrahydrofolate

reductase gene in non-cancer diseases. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 667: 27-34.

Bourbon, M. (2008). Factores Genéticos e a Doença Cardiovascular [110]. *Rev Port Cardiol* 27: 1559-1563.

Brand, A. (2005). Public health and genetics—a dangerous combination? *The European Journal of Public Health* 15: 114-116.

Brand, A. & Brand, H. (2012). Public health genomics Relevance of genomics for individual health information management, health policy development and effective health services. *Italian Journal of Public Health* 3.

Brand, A., Brand, H. & Den Bäumen, T. S. I. (2008). The impact of genetics and genomics on public health. *European journal of human genetics: EJHG* 16: 5.

Cabrita da Silva, J., Soares, M. A. & Martins, S. O. (2012). Reações Adversas a Medicamentos Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG) 2009-2011.

Check Hayden, E. (2010). Human genome at ten: life is complicated. *Nature News* 464: 664-667.

Choquet, H. & Meyre, D. (2011). Genetics of obesity: what have we learned? *Current genomics* 12: 169-179.

Christiani, D. C., Mehta, A. J. & Yu, C. L. (2008). Genetic susceptibility to occupational exposures. *Occupational and environmental medicine* 65: 10.1136/oem.2007.033977.

Cooke, G. S. & Hill, A. V. (2001). Genetics of susceptibility to human infectious disease. *Nature reviews. Genetics* 2: 967.

Cordeiro, J. V. (2014). Ethical and legal challenges of personalized medicine: Paradigmatic examples of research, prevention, diagnosis and treatment. *Revista Portuguesa de Saúde Pública* 32: 164-180.

Cornel, M. C., Rigter, T., Weinreich, S. S., Burgard, P., Hoffmann, G. F., Lindner, M., Gerard Loeber, J., Rupp, K., Taruscio, D. & Vitozzi, L. (2014). A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. *European Journal of Human Genetics* 22: 12-17.

Creswell, J. W. (2007). Projeto de pesquisa: métodos qualitativo, quantitativo e misto, 2ª edição, *Porto Alegre: Artmed*. p.35-46.

Cronin, P., Ryan, F. & Coughlan, M. (2008). Undertaking a literature review: a step-by-step approach. *British journal of nursing* 17: 38-43.

Daly, A. K. (2013). Pharmacogenomics of adverse drug reactions. *Genome Medicine* 5: 5-5.

- Delaney, S. K., Hultner, M. L., Jacob, H. J., Ledbetter, D. H., McCarthy, J. J., Ball, M., Beckman, K. B., Belmont, J. W., Bloss, C. S. & Christman, M. F. (2016). Toward clinical genomics in everyday medicine: perspectives and recommendations. *Expert review of molecular diagnostics* 16: 521-532.
- Delikurt, T., Williamson, G. R., Anastasiadou, V. & Skirton, H. (2015). A systematic review of factors that act as barriers to patient referral to genetic services. *European Journal of Human Genetics* 23: 739.
- Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Koerner, A., Jacobson, P., Carlsson, L., Kiess, W., Vatin, V. & Lecoeur, C. (2007). Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity (vol 39, pg 724, 2007). *Nature Genetics* 39: 1285-1285.
- Douma, K. F., Smets, E. M. & Allain, D. C. (2016). Non-genetic health professionals' attitude towards, knowledge of and skills in discussing and ordering genetic testing for hereditary cancer. *Familial cancer* 15: 341-350.
- Dye, C. (2014). After 2015: infectious diseases in a new era of health and development. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 369: 20130426.
- El-Sayed, A. M., Koenen, K. C. & Galea, S. (2013). Rethinking our public health genetics research paradigm. *American journal of public health* 103: S14-S18.
- Fallin, M. D., Duggal, P. & Beaty, T. H. (2016). Genetic Epidemiology and Public Health: The Evolution From Theory to Technology. *American Journal of Epidemiology* 183: 387-393.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D. & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer* 136.
- Flick, U. (2006). *An Introduction to Qualitative Research*, 3rd ed. Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R., Elliott, K. S., Lango, H. & Rayner, N. W. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 316: 889-894.
- Frodsham, A. J. & Hill, A. V. S. (2004). Genetics of infectious diseases. *Human Molecular Genetics* 13: R187-R194.
- Galego, C. & Gomes, A. A. (2005). Emancipação, ruptura e inovação: o "focus group" como instrumento de investigação. *Revista Lusófona de Educação*. Lisboa, *Edições Universitárias Lusófonas*. 5: pp. 173-184.
- Green, R. F., Dotson, W. D., Bowen, S., Kolor, K. & Khoury, M. J. (2015). Genomics in public health: perspective from the Office of Public Health Genomics at the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Healthcare, Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

Greenbaum, T. (1988). *The Practical Handbook and Guide to Focus Group Research*.- Lexington, MA, *Lexington Books*.

Hancock, B., Ockleford, E. & Windridge, K. (2007). An introduction to qualitative research: The NIHR RDS EM/YH, *University of Leicester*.

Hesse, B., Arora, N. & Khoury, M. (2012). Implications of Internet availability of genomic information for public health practice. *Public Health Genomics* 15: 201-208.

Hiratsuka, M., Sasaki, T. & Mizugaki, M. (2006). Genetic testing for pharmacogenetics and its clinical application in drug therapy. *Clinica Chimica Acta* 363: 177-186.

Hoffmann, K., Mattheisen, M., Dahm, S., Nürnberg, P., Roe, C., Johnson, J., Cox, N., Wichmann, H., Wienker, T. & Schulze, J. (2007). A German genome-wide linkage scan for type 2 diabetes supports the existence of a metabolic syndrome locus on chromosome 1p36. 13 and a type 2 diabetes locus on chromosome 16p12. 2. *Diabetologia* 50: 1418-1422.

Ianuale, C., Leoncini, E., Mazzucco, W., Marzuillo, C., Villari, P., Ricciardi, W. & Boccia, S. (2014). Public Health Genomics education in post-graduate schools of hygiene and preventive medicine: a cross-sectional survey. *BMC medical education* 14: 213.

Institute of Medicine (US) Committee on Genomics and Public's Health in the 21st Century. (2005). Hernandez LM, editor. Implications of Genomics for Public Health: Workshop Summary. Washington (DC): National Academies Press (US); 3, Priorities.

Joseph-P (2011). Toxicogenomics - applications in systems toxicology. Handbook of Systems Toxicology. D. A. Casciano and S. C. Sahu. Chichester, West Sussex, United Kingdom, *John Wiley & Sons, Ltd*: 17-32.

Khoury, M. J. (1997). Relationship between medical genetics and public health: changing the paradigm of disease prevention and the definition of a genetic disease. *American Journal of Medical Genetics Part A* 71: 289-291.

Khoury, M. J. (2011). Public health genomics: the end of the beginning. *Genetics in Medicine* 13: 206-209.

Khoury, M. J., Gwinn, M., Burke, W., Bowen, S. & Zimmern, R. (2007). Will genomics widen or help heal the schism between medicine and public health? *American journal of preventive medicine* 33: 310-317.

Khoury, M. J., Gwinn, M., Yoon, P. W., Dowling, N., Moore, C. A. & Bradley, L. (2007). The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genetics in Medicine* 9: 665-674.

Klitzman, R., Chung, W., Marder, K., Shanmugham, A., Chin, L. J., Stark, M., Leu, C.-S. & Appelbaum, P. S. (2013). Attitudes and Practices Among Internists Concerning Genetic Testing. *Journal of genetic counseling* 22: 90-100.

- Kwong, J. C., McCallum, N., Sintchenko, V. & Howden, B. P. (2015). Whole genome sequencing in clinical and public health microbiology. *Pathology* 47: 199-210.
- Lapham, E. V., Kozma, C., Weiss, J. O., Benkendorf, J. L. & Wilson, M. A. (2000). The gap between practice and genetics education of health professionals: HuGEM survey results. *Genet Med* 2: 226-231.
- Lea, D. H., Kaphingst, K. A., Bowen, D., Lipkus, I. & Hadley, D. W. (2011). Communicating Genetic and Genomic Information: Health Literacy and Numeracy Considerations. *Public Health Genomics* 14: 279-289.
- Lee, R. & Davies, G. (2013). Technology: The Cure for Rising Healthcare Costs? MIT Technology Review.
- Liang, B., Guo, Y. & Li, Y. (2014). Association between IL-10 gene polymorphisms and susceptibility of tuberculosis: evidence based on a meta-analysis. *PLoS One* 9: e88448.
- Magalhães, S., Paneque, M. & Silva, J. (2016). Genetics on Primary Healthcare: A Multidisciplinary Perspective. *Acta medica portuguesa* 29: 581-582.
- Manolio, T. A., Abramowicz, M., Al-Mulla, F., Anderson, W., Balling, R., Berger, A. C., Bleyl, S., Chakravarti, A., Chantratita, W. & Chisholm, R. L. (2015). Global implementation of genomic medicine: we are not alone. *Science translational medicine* 7: 290ps213-290ps213.
- Manolio, T. A. & Green, E. D. (2011). Genomics reaches the clinic: from basic discoveries to clinical impact. *Cell* 147: 14-16.
- Marzuillo, C., De Vito, C., D'Andrea, E., Rosso, A. & Villari, P. (2014). Predictive genetic testing for complex diseases: a public health perspective. *QJM: An International Journal of Medicine* 107: 93-97.
- Mattick, J. S., Dziadek, M. A., Terrill, B. N., Kaplan, W., Spigelman, A. D., Bowling, F. G. & Dinger, M. E. (2014). The impact of genomics on the future of medicine and health. *Med J Aust* 201: 17-20.
- Mavaddat, N., Pharoah, P. D., Michailidou, K., Tyrer, J., Brook, M. N., Bolla, M. K., Wang, Q., Dennis, J., Dunning, A. M. & Shah, M. (2015). Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 107.
- Maxwell, J. A. (2012). Qualitative research design: An interactive approach, *Sage publications*.
- McGuire, A. L. & Burke, W. (2008). Raiding the medical commons: an unwelcome side effect of direct-to-consumer personal genome testing. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 300: 2669.

- McMichael, A. J. & Butler, C. D. (2006). Emerging health issues: the widening challenge for population health promotion. *Health Promotion International* 21: 15-24.
- McWalter, K. & Gaviglio, A. (2015). Introduction to the special issue: public health genetics and genomics. *Journal of genetic counseling* 24: 375-380.
- Miller, J. D., Scott, E. C. & Okamoto, S. (2006). Public acceptance of evolution. *SCIENCE-NEW YORK THEN WASHINGTON*- 313: 765.
- Morgan, D. (1997). Focus Groups as Qualitative Research. Thousand Oaks, California.
- Morgan, S., Hurley, J., Miller, F. & Giacomini, M. (2003). Predictive genetic tests and health system costs. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 168: 989-991.
- Morse, J. M. & Field, P. A. (1995). Qualitative research methods for health professionals, *Thousand Oaks, Sage*.
- Nagle, B. & Williams, N. (2013). Methodology brief: Introduction to focus groups. *Center for Assessment, Planning and Accountability*: 1-12.
- National Institute of Health. (2007). Understanding emerging and re-emerging infectious diseases. *Biological sciences curriculum study. NIH Curriculum Supplement Series. National Institutes of Health, Bethesda, MD*.
- Newson, A. J., Leonard, S. J., Hall, A. & Gaff, C. L. (2016). Known unknowns: building an ethics of uncertainty into genomic medicine. *BMC medical genomics* 9: 57.
- Nicastro, H. L., Trujillo, E. B. & Milner, J. A. (2012). Nutrigenomics and Cancer Prevention. *Current nutrition reports* 1: 37-43.
- Nippert, I., Harris, H. J., Julian-Reynier, C., Kristoffersson, U., ten Kate, L. P., Anionwu, E., Benjamin, C., Challen, K., Schmidtke, J., Nippert, R. P. & Harris, R. (2011). Confidence of primary care physicians in their ability to carry out basic medical genetic tasks—a European survey in five countries—Part 1. *Journal of community genetics* 2: 1-11.
- Noble, J. A. & Erlich, H. A. (2012). Genetics of type 1 diabetes. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2: a007732.
- Noonan, A. S. (2002). Integrating genomics into US public health. *Genetics in Medicine* 4: 68S-71S.
- Nussbaum, R., McInnes, R. & Willard, H. (2008). Thompson & Thompson: genética médica. Tradução de Luciane de Souza Pontes et al. Rio de Janeiro, 7 edition, *Rio de Janeiro: Elsevier*. p. 1.
- OECD. (2013). Public Health in an Age of Genomics, *OECD Publishing*.

- Pacheco-Figueiredo, L., Antunes, L., Bento, M. J. & Lunet, N. (2016). Incidence of second primary cancers in North Portugal—a population-based study. *Journal of Cancer Survivorship* 10: 142-152.
- Paneque, M., Turchetti, D., Jackson, L., Lunt, P., Houwink, E. & Skirton, H. (2016). A systematic review of interventions to provide genetics education for primary care. *BMC family practice* 17: 89.
- Pariser, A. R. & Gahl, W. A. (2014). Important Role of Translational Science in Rare Disease Innovation, Discovery, and Drug Development. *Journal of General Internal Medicine* 29: 804-807.
- Parkin, D., Boyd, L. & Walker, L. (2011). 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010: Summary and conclusions. *British journal of cancer* 105: S77.
- Phillips, K. A., Veenstra, D. L., Ramsey, S. D., Van Bebber, S. L. & Sakowski, J. (2004). Genetic testing and pharmacogenomics: issues for determining the impact to healthcare delivery and costs. *Am J Manag Care* 10: 425-432.
- Pirazzoli, A. & Recchia, G. (2004). Pharmacogenetics and pharmacogenomics: are they still promising? *Pharmacological research* 49: 357-361.
- Pirmohamed, M. (2001). Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *British journal of clinical pharmacology* 52: 345-347.
- Plunkett-Rondeau, J., Hyland, K. & Dasgupta, S. (2015). Training future physicians in the era of genomic medicine: trends in undergraduate medical genetics education. *Genet Med* 17: 927-934.
- PORTUGAL (2004). Direcção-Geral da Saúde. Direcção de Serviços de Planeamento. Rede de Referência Hospitalar de Genética Médica. – Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2004 – 72 p.
- Raimundo, A., Picanço, I., Silva, M. B. d. & Vicente, A. M. (2013). Análise de custo-benefício da farmacogenética na terapêutica com varfarina.
- Roberts, J. S., Dolinoy, D. C. & Tarini, B. A. (2014). Emerging issues in public health genomics. *Annual review of genomics and human genetics* 15: 461-480.
- Robinson, A. (2016). Genomics—the future of healthcare and medicine. *Prescriber* 27: 51-55.
- Rowley, J. & Slack, F. (2004). Conducting a literature review. *Management research news* 27: 31-39.
- Rudan, I. & Rudan, P. (2004). From genomic advances to public health benefits: the unbearable lightness of being stuck. *Collegium antropologicum* 28: 483-507.

- Schwartz, D. A., Freedman, J. H. & Linney, E. A. (2004). Environmental genomics: a key to understanding biology, pathophysiology and disease. *Human Molecular Genetics* 13: R217-R224.
- Scuteri, A., Sanna, S., Chen, W.-M., Uda, M., Albai, G., Strait, J., Najjar, S., Nagaraja, R., Orrù, M. & Usala, G. (2007). Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS genetics* 3: e115.
- Sequeiros, J., Paneque, M., Guimarães, B., Rantanen, E., Javaher, P., Nippert, I., Schmidtke, J., Kääriäinen, H., Kristoffersson, U. & Cassiman, J.-J. (2012). The wide variation of definitions of genetic testing in international recommendations, guidelines and reports. *Journal of community genetics* 3: 113-124.
- Silva, S. C. d. R. (2011). Naufrágio do Prestige-Os Implicados.
- Simone, B., Mazzucco, W., Gualano, M. R., Agodi, A., Coviello, D., Bricarelli, F. D., Dallapiccola, B., Di Maria, E., Federici, A. & Genuardi, M. (2013). The policy of public health genomics in Italy. *Health policy* 110: 214-219.
- Sintchenko, V., Gallego, B., Chung, G. & Coiera, E. (2009). Towards bioinformatics assisted infectious disease control. *BMC Bioinformatics* 10: S10-S10.
- Smith, C. E., Fullerton, S. M., Dookeran, K. A., Hampel, H., Tin, A., Maruthur, N. M., Schisler, J. C., Henderson, J. A., Tucker, K. L. & Ordovás, J. M. (2016). Using genetic technologies to reduce, rather than widen, health disparities. *Health Affairs* 35: 1367-1373.
- Spear, B. B., Heath-Chiozzi, M. & Huff, J. (2001). Clinical application of pharmacogenetics. *Trends in molecular medicine* 7: 201-204.
- Stewart, D. W., Shamdasani, P. N. & Rook, D. W. (2007). Focus groups: Theory and practice. Thousand Oaks, Calif., SAGE. p. 41.
- Ubel, P. (2014). Will Lowering The Price Of Genetic Testing Raise The Cost Of Medical Care? [Forbes](#).
- Valdez, R., Grosse, S. D. & Khoury, M. J. (2016). The need for a next-generation public health response to rare diseases. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 19: 489-490.
- Van der Groep, P., Bouter, A., Van der Zanden, R., Siccama, I., Menko, F. H., Gille, J. J. P., Van Kalken, C., Van der Wall, E., Verheijen, R. H. M. & Van Diest, P. J. (2006). Distinction between hereditary and sporadic breast cancer on the basis of clinicopathological data. *Journal of Clinical Pathology* 59: 611-617.
- Wang, G. & Watts, C. (2007). The role of genetics in the provision of essential public health services. *American journal of public health* 97: 620-625.

- Wang, J.-G. & Staessen, J. A. (2000). Genetic polymorphisms in the renin–angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease. *European journal of pharmacology* 410: 289-302.
- Wheeler, H. E., Maitland, M. L., Dolan, M. E., Cox, N. J. & Ratain, M. J. (2013). Cancer pharmacogenomics: strategies and challenges. *Nature reviews. Genetics* 14: 23.
- Wilson, B. J., Islam, R., Francis, J. J., Grimshaw, J. M., Permaul, J. A., Allanson, J. E., Blaine, S., Graham, I. D., Meschino, W. S. & Ramsay, C. R. (2016). Supporting genetics in primary care: investigating how theory can inform professional education. *European Journal of Human Genetics* 24: 1541.
- Wolyniak, M. J., Bemis, L. T. & Prunuske, A. J. (2015). Improving medical students' knowledge of genetic disease: a review of current and emerging pedagogical practices. *Advances in Medical Education and Practice* 6: 597-607.
- World Health Organization. (2001). Men, ageing and health: Achieving health across the life span.
- World Health Organization. (2002). Genomics and world health: Report of the Advisory Committee on Health Research, *World Health Organization*.
- World Health Organization. (2011). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: policies, strategies, and interventions. *Geneva: WHO*.
- Worlds Health Organization. (2016). Global report on diabetes, *World Health Organization*.
- Wright, A., Charlesworth, B., Rudan, I., Carothers, A. & Campbell, H. (2003). A polygenic basis for late-onset disease. *TRENDS in Genetics* 19: 97-106.
- Yazdi, F. T., Clee, S. M. & Meyre, D. (2015). Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. *PeerJ* 3: e856.
- Young, E. & Quinn, L. (2002). Writing Effective Public Policy Papers: Guide for Policy Advisers in Central and Eastern Europe, *Local Government and Public Service Reform Initiative*.

VII. Anexos

Anexo 1 – Guião para a realização do *focus group*.

Guião de entrevista – *Focus group*

Data: 6 de Junho de 2017

Início: 16h00

Duração: 1h30

Introdução ao *focus group* (~5min)

- Cumprimentar os convidados e agradecer a participação;
- Esclarecer o objetivo do *focus group*, a utilização dos dados e informar acerca da gravação em áudio (consentimento informado);
- Breve apresentação do moderador, do comoderador e dos convidados presentes.

Apresentação do tema a discutir (~10min)

- Apresentação de um pequeno grupo de diapositivos, através dos quais se introduz o tema e a sua importância;
- Finalizar com um conjunto de seis questões a discutir consideradas pertinentes, que serão o guia da sessão.


Discussão (~1h)

- É dado a cada participante tempo para responder a cada uma das seis questões na ordem que acharem mais importante e para acrescentarem outros pontos que considerarem relevantes para a discussão;
- No final de cada participante responder as perguntas, é dado mais algum tempo para discutir, entre os participantes, as respostas fornecidas e os pontos mais importantes;

Final do *focus group* (~15min)

- Validação e sugestões do *policy paper*, resumo do encontro, perguntar se existem questões, referir a importância de publicar os dados recolhido e pedir a colaboração dos participantes;
- Agradecer a participação dos convidados.

Anexo 2 – Apresentação de iniciação ao tema do *focus group*.



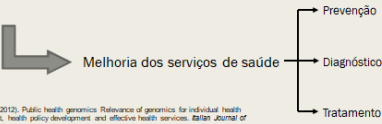
INSTITUTO DE HIGIENE E
MEDICINA TROPICAL
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

WORKSHOP: SAÚDE PÚBLICA GENÉTICA: INTEGRAÇÃO E APLICAÇÃO DA GENÉTICA NA SAÚDE PÚBLICA

Global Health and Tropical Medicine
Marta Martinho
Prof. Dr. Luis Lapão
6 de Junho de 2017

O que é a Saúde pública genómica?

- Integração do conhecimento baseado no genoma na saúde pública
- Estratégias com base na evidência
- Papel da informação genómica na saúde da população
- Utilização da informação genómica



Melhoria dos serviços de saúde

Prevenção

Diagnóstico

Tratamento

Brand, A., & Brand, H. (2012). Public health genomics: Relevance of genomics for individual health information management, health policy development and effective health services. *Italian Journal of Public Health*, 3(2-4).

Aplicação da genómica

Utilização da informação genética

Desenvolvimento
de terapias
baseadas nos genes

Testes genéticos
para a previsão do risco
de doenças

Utilização da informação com
guia no desenvolvimento de
fármacos e na prescrição
(Farmacogenética/farmacogenómica)

Phillips, K. A., Vermeire, D. L., Ramsey, S. D., Van Biele, S. L., & Selawski, J. (2008). Genetic testing and pharmacogenomics: Issues for determining the impact to healthcare delivery and costs. *Am J Manag Care*, 10(7), 425-432.

Genómica nas práticas diárias dos profissionais

- Testes genéticos – Diagnóstico (Testes BRCA1 e BRCA2 para o cancro da mama)
- Histórico genético – Prevenção de doenças (identificação de susceptibilidade de desenvolver determinada doença, como a diabetes)
- Rastreio genético – Diagnóstico precoce (Rastreio pré-natal)
 - Tratamento precoce
- Farmacogenética – Tratamento específico individual
- Informação genética – Aconselhamento
 - Decisões médicas
 - Esclarecimento de dúvidas a pacientes (consultas diárias)
 - Recomendações
 - Consentimento informado

Genetic Alliance: District of Columbia Department of Health. Understanding Genetics: A District of Columbia Guide for Patients and Health Professionals. Washington (DC): Genetic Alliance; 2010 Feb 17. Appendix L. CDC-Genomic Competencies for All Public Health Professionals and Clinicians.

Onde usar a genómica na Saúde Pública?

Sociedade

Geração de conhecimento

Ciências da população

Tecnologias e ciência baseada no genoma

Ciências sociais e humanas

Comunicação e envolvimento dos stakeholders

Integração do conhecimento dentro e entre disciplinas

Informar políticas públicas

Policy Development

Assessment Assurance

Desenvolvimento e avaliação de serviços de saúde

Educação e Formação

Investigação

Melhoramento na saúde da população

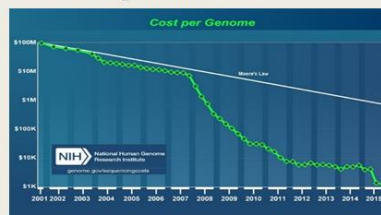
Bellagio Statement, Genome-based Research and Population Health. Report of an expert workshop held at the Rockefeller Foundation Study and Conference Center, Bellagio, Italy, 14-20 April 2005.

Intervenção para a integração da genómica

- Prevenção
- Vigilância
- Investigação e tradução para os serviços de saúde
- Avaliação
- Comunicação
- Comunidade, educação e literacia em saúde
- Políticas, regulamentos e parcerias
- Implicações éticas, legais e sociais
- Tecnologias de informação
- Custos

Brand, A., & Brand, H. (2012). Public health genomics: Relevance of genomics for individual health information management, health policy development, and effective health services. *British Journal of Public Health*, 3(3-4).

Qual o impacto da diminuição do custo do genómica?



Como partilhar a informação?

- Networks na área da saúde pública genómica
 - GRAHint
 - NOPHG
 - HuGENet
 - PHGEN

Baccia, S., Brand, A., Brand, H., & Ricciardi, G. (2009). The integration of genome-based information for common diseases into health policy and healthcare as a major challenge for Public Health Genomics: The example of the methyltransferase hydroxylase reductase gene in non-cancer diseases. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 671(1), 27-34.

Exemplos da inserção da genómica nos sistemas de saúde em outros países

- | | | |
|--|---|---|
| <p>■ Itália</p> <p>2010-2012 National Prevention Plan (NPP)</p> <p>2011-2013 Technical Document for the reduction of the burden of cancer diseases</p> <p>Simone, B., Mazzucco, W., Guelfino, M. R., Agosti, A., Cavalletto, D., Bionzelli, F. D., ... & Varesco, L. (2013). The policy of public health genomics in Italy. <i>Health policy</i>, 116(2), 214-219.</p> | <p>■ Bélgica</p> <p>Belgian Medical Genomics Initiative (BeMGI)</p> <p>Objetivo: impulsionar a investigação, traduzir o conhecimento genómico para os cuidados clínicos, traduzir as técnicas next-generation para as práticas clínicas e preparar as futuras gerações para a utilização das tecnologias genómicas</p> <p>Monro, T. A., Antonowicz, M., Al-Mulla, F., Anderson, W., Belling, R., Berger, A. C., ... & Dissanayake, V. H. (2015). Global implementation of genomic medicine: we are not alone. <i>Science translational medicine</i>, 7(293), 293ra13-293ra13.</p> | <p>■ Canadá</p> <p>Genomics and Personalized Health (GAPH)</p> <p>17 projectos de implementação da medicina genómica e de investigações relacionadas com a administração da saúde, tecnologias e com a eficácia comparativa</p> |
|--|---|---|

Questões para discussão

- A quem, de que forma e com que propósitos devem ser aplicados os testes genéticos e os serviços genéticos?
- De que forma a Saúde Pública pode utilizar a Genética e quais os primeiros passos para a sua integração?
- Será mais vantajoso a utilização da genética na prevenção de doenças em alternativa ao tratamento doenças? Será que diminuirá os custos da saúde?
- Quais as possíveis interações com os serviços de CSP, laboratórios, clínicas?
- Que novas competências devem ser adquiridas por parte dos profissionais de saúde? Novas profissões?
- Quais as implicações éticas, legais e sociais associadas à sua integração nos serviços de saúde?

Anexo 3 – Documento *Policy paper* desenvolvido após a realização da revisão da literatura e do *focus group*.



Policy Paper

Genómica em Saúde Pública: como integrar a genómica nos serviços de saúde pública?

Maria Martinho¹, Glória Iadrio², Maria Benito³, Maria João Silva¹, Maria Pingarinho¹, Célia Ventura¹, Luís Lapão¹

¹ Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa

² Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa

³ Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa

INTRODUÇÃO

Em 2005, em *Beilagio, Itália*, reconheceu-se a relevância de se estabelecerem pontes entre a genómica e a saúde pública através da translação responsável e efetiva de conhecimentos e tecnologias baseados no genoma para o benefício da saúde da população [2, 3].

A Organização Mundial de Saúde define a genética como o estudo da hereditariedade sendo que a genómica abrange o estudo dos genes, das suas funções e dos mecanismos associados [1]. A genética permite identificar os genes envolvidos em diversas doenças genéticas incluindo as doenças raras e, consequentemente, realizar o seu rastreio e diagnóstico. Na União Europeia (UE) uma doença é considerada rara quando a prevalência observada é inferior a 1 caso em cada 2000 pessoas. No entanto, todos os indivíduos com doenças raras compreendem no seu conjunto cerca 30 milhões de cidadãos, ou seja, 6% a 8% da população da UE. Sabe-se hoje que existem mais de 6000 doenças raras, sendo que 80% destas são de origem genética, e muitas vezes crónicas, podendo pôr em risco a própria vida.

Muitas das doenças genéticas são causadas por alterações num único gene (doenças monogénicas) existindo nas células do indivíduo e sendo transmitidas à descendência (alterações germinais). No entanto, mais frequentemente, as alterações são somáticas, surgindo numa célula alvo (alterações somáticas) podendo dar origem, nalguns casos, a degenerescência celular e mesmo a processos cancerígenos. Existe hoje no COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer, 2016) mais de quatro milhões de alterações descritas em diferentes formas de cancro, sendo esta base de dados importante para o diagnóstico e tratamento das doenças oncológicas [5]. Para além disso, o estudo da interação de fatores ambientais (e.g., poluentes químicos, contaminantes alimentares, radiação ultravioleta, ...) ou associados a estilos de vida, (e.g. hábitos tabágicos, consumo de álcool...) com o genoma da célula tem um potencial para melhorar a compreensão de doenças multifatoriais tais como o cancro, a diabetes e as doenças cardiovasculares que derivam de alterações em múltiplos genes em interação com o ambiente [2, 3, 4].

Hoje em dia a sequenciação completa do genoma humano é uma realidade e a aplicação dos dados gerados tem cada vez mais impacto na prática médica. Desta forma, a integração do conhecimento baseado no genoma em saúde pública permitirá o desenvolvimento de uma estratégia de avaliação do papel da informação genómica na saúde das populações e assegurará o uso dessa informação de forma apropriada e equitativa [2]. Contribuirá assim, para uma melhoria dos serviços de saúde o que representa uma oportunidade para responder às necessidades de prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças de base genética de uma forma mais eficaz [6].

APLICAÇÃO DA INFORMAÇÃO GENÉTICA

A definição de informação genética não é consensual [7]. De uma forma geral e de acordo com a legislação portuguesa "a informação genética é a informação de saúde que verse as características hereditárias de uma ou de várias pessoas, aparentadas entre si ou com características comuns daquele tipo". A mesma pode resultar da realização de testes genéticos utilizando várias abordagens metodológicas ou da simples recolha de informação familiar, registada sob a forma de uma árvore genealógica [Lei 12/2005 de 26 de Janeiro].

Policy paper

Genómica em Saúde Pública: como integrar a genómica nos serviços de saúde pública?

Saltiente-se que a informação genética é de grande relevância para a prevenção da doença genética, através da realização de rastreios, testes genéticos de diagnóstico, preditivos, pré-sintomáticos e estudos de genómica populacional, sendo portanto crucial a sua integração nos cuidados de saúde tal como ilustrado na figura 1.

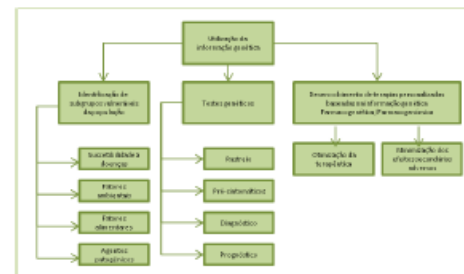


Figura 1 – Aplicações primárias da informação genética nos cuidados de saúde [8].

A definição de teste genético é ainda discutível. Entre as várias definições para "teste genético", a Comissão Europeia define-os como "qualquer teste que envolva dados genéticos, mais especificamente que delete a ausência ou presença de, ou alteração em, um gene ou cromossoma, incluindo variantes ou outros polimorfismos inerentes que não são necessariamente diagnóstico da doença; também inclui testes bioquímicos para produtos genéticos (enzimas e outras proteínas)" [7]. Estes testes podem ser utilizados desde a preconceção até à idade adulta, e existem várias técnicas que podem ser aplicadas com diferentes propósitos [9]. De acordo com o publicado em *Diário da República, 1.ª série — N.º 100 — 21 de agosto de 2014*, "considera-se teste genético aquele que permite detetar a presença, ausência ou modificação de uma determinada sequência de ADN, gene ou cromossoma, incluindo os testes indiretos para os produtos genéticos ou seus metabolitos específicos, indicativos de uma modificação genética na linha germinal ou somática".

A título de exemplo apresenta-se o Registo de Testes Genéticos (The Genetic Testing Registry (GTR)) cujo objetivo geral é promover a saúde pública e a investigação sobre a base genética da saúde e da doença. Este registo é voluntário e contém informação sobre testes genéticos, designadamente o seu objetivo, a metodologia utilizada, a evidência da validade e utilidade do teste, bem como os contatos e credenciais do laboratório [9].

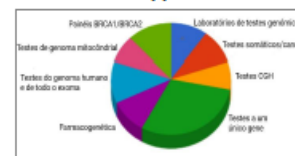


Figura 2 – Diversidade de testes genéticos que fazem parte do GTR, adaptado [9].

Policy paper

Genômica em Saúde Pública: como integrar a genômica nos serviços de saúde pública?

No âmbito dos testes genéticos, a identificação da mutação causadora de uma doença pode ser útil para o diagnóstico da doença e, por outro lado, o estudo da função alterada do produto do gene pode contribuir ainda para o desenvolvimento de novos tratamentos. Algumas opções terapêuticas baseadas no conhecimento do genoma são a terapia gênica, a terapia de modificação do RNA e a terapia de células estaminais [11]. Por outro lado, o estudo da variação do genoma que determina diferenças individuais na resposta aos fármacos é a base do desenvolvimento da farmacogenômica [12]. De facto, o genoma humano possui uma enorme variedade de alterações não patogênicas frequentes na população (polimorfismos). O estudo de alguns destes polimorfismos em genes principalmente envolvidos na metabolização dos fármacos é importante para personalizar as terapias farmacológicas (fármaco ideal e dosagem ideal para uma pessoa específica), procurando minimizar a toxicidade e as reações adversas, e maximizar a sua eficácia.

Neste sentido, de forma a assegurar aos utilizadores dos serviços de saúde (públicos e privados) tratamento pelos meios adequados (humanos e técnicos), tem vindo a ser criada legislação específica para a área da Genética Médica (Lei 12/2005; DL 131/2014; Portaria 167/2014).

Assim, a Genética Médica, deverá assegurar as necessidades das famílias com desvantagem genética, de modo a que estas possam viver tão normalmente quanto possível e planejar a reprodução com segurança. As suas competências essenciais são o diagnóstico, a prevenção e o tratamento de doenças genéticas. Estas abrangem a avaliação do risco de ocorrência ou recorrência de doenças e o aconselhamento genético. Para além disso, são também competências da Genética Médica, os rastreios, registos de doenças genéticas, formação, investigação e colaboração com programas de saúde pública [13].

EXEMPLOS

Existem vários exemplos de como o conhecimento sobre o genoma humano pode contribuir para a prevenção, diagnóstico e tratamento de determinadas doenças ou para uma medicina mais personalizada (tabela 1). Todas estas doenças, onde se incluem as doenças raras, representam um desafio para a saúde pública e para os seus profissionais devido à sua complexidade.

Caixa 1 – Exemplos da utilidade da genética/genômica em Saúde Pública

- Através da elaboração da árvore genealógica e da informação familiar, identificar indivíduos afetados, portadores ou em risco de uma doença genética com vista ao aconselhamento genético;
- Prevenir doenças através do rastreio genético (Neonatal, Pré-Natal, ...);
- Disponibilizar testes genéticos após consentimento informado apropriado com vista:
 - Ao diagnóstico / confirmação da doença;
 - À identificação de indivíduos em risco para o desenvolvimento de doença;
 - À identificação de portadores;
- Personalizar a terapêutica com base na informação genética.
- Facultar informação e recomendações ao utente tendo em conta o seu perfil genético.

Policy paper

Genômica em Saúde Pública: como integrar a genômica nos serviços de saúde pública?

Tabela 1 – Exemplos de mutiplexidade oftálmica associadas a doenças e de que forma a genética pode contribuir

[illegible]

INTEGRAÇÃO DA GENÔMICA EM SAÚDE PÚBLICA

A genômica em saúde pública é uma área multidisciplinar [35], que assenta no conceito, de acordo com a iniciativa de Bellagio, da tradução da ciência baseada no genoma, procurando responder as necessidades e aos desafios da saúde pública [36] (Figura 3).



Figura 3 – Representação esquemática do conceito enterprise da genômica em saúde pública [36].

*Policy paper***Genómica em Saúde Pública: como integrar a genómica nos serviços de saúde pública?**

O conceito representado na figura 3 salienta o papel das tecnologias e da ciência baseada no genoma em interação com outras ciências, com a sociedade e com a investigação, visando a melhoria da saúde das populações. Esta figura apresenta os processos mais importantes que permitirão alcançar os objetivos da genómica em saúde pública, incluindo a educação da população e formação contínua dos profissionais acerca do conhecimento genómico emergente, o desenvolvimento e a avaliação dos serviços de saúde para que acompanhem a evolução do conhecimento, o desenvolvimento de políticas e envolvimento dos stakeholders para a integração da genómica em saúde pública e a comunicação entre profissionais, stakeholders e especialistas para facilitar a compreensão do conhecimento e da sua importância [29]. Deste modo, para o sucesso desta integração, existem vários âmbitos de intervenção necessária (figura 4).



Figura 4 – Esquema representativo das áreas de intervenção da saúde pública para uma eficaz integração da genómica [2].

Um aumento da investigação e consequentemente do conhecimento genómico, auxiliado pela sua tradução para os serviços é necessário para a integração da genómica, tal como intervenções a nível da comunicação, da educação e literacia para divulgação e compreensão da informação, tanto por parte dos profissionais como da comunidade (figura 4). Para além destes fatores, a integração nos serviços de saúde requer o desenvolvimento de tecnologias de informação, de políticas, de mecanismos de vigilância e prevenção, pelo que devem existir avaliações, inclusive custo-efetivas e deve-se ter especial atenção às implicações éticas, legais e sociais. Após a análise do esquema da figura 4, em conjunto com a observação dos serviços de saúde pública em Portugal, podemos concluir as necessidades de intervenção no país (caixa 2).

Caixa 2 – Alguns aspetos que invocam uma necessidade de intervenção para a integração da genómica em saúde pública em Portugal.

- Elevada necessidade de realizar estudos de base populacional na população portuguesa de modo a obter um background genético, ou identificar subgrupos de prevalência elevada de determinada doença;
- Carência de investigação na área da genómica em saúde pública e posterior tradução para as práticas nos serviços de saúde;
- Falta de conhecimento da população sobre genética e genómica e tecnologias associadas;
- Falta de bases de dados e de registos nacionais (e.g. cancro, doenças raras);
- Falta de coordenação entre instituições/entidades em caso de surtos ou desastres para estudos de possíveis consequências;
- Deficiente comunicação e colaboração entre especialistas de várias áreas (e.g. em análise de dados e profissionais que recebem os resultados de forma a promover uma melhor compreensão destes últimos);
- Falta de sensibilização dos profissionais de saúde para a utilidade da genética e genómica na sua prática diária;
- Necessidade de formação dos profissionais de saúde nesta área;

*Policy paper***Genómica em Saúde Pública: como integrar a genómica nos serviços de saúde pública?**

A inclusão da genética e da genómica nos serviços de saúde requer intervenções a vários níveis (caixa 2), podendo verificar-se que existem pontos mais sensíveis (e.g. as implicações éticas, os custos e as tecnologias da informação). Tal como referem J. Scott Roberts et al., a importância das tecnologias genéticas inovadoras, como o *Next Generation Sequencing* tem potencial para melhorar, por exemplo, programas de rastreio neonatal e consequentemente os seus custos [35]. Os autores descrevem também as implicações éticas, sociais e legais associadas às tecnologias e aos seus resultados, o acesso a estas, a educação, a participação do Estado nos tratamentos, a contribuição para os programas e a investigação [35].

IMPLICAÇÕES ÉTICAS, LEGAIS E SOCIAIS

Com o aumento do reconhecimento da genómica e dos avanços nesta área, surge a necessidade de estudar as suas implicações éticas, legais e sociais (ELSI). Algumas das prioridades são: o acesso a achados secundários e a testes genéticos de venda direta ao consumidor, discriminação pelas seguradoras e empregadores, literacia dos pacientes e dos profissionais de saúde na interpretação e comunicação de resultados e questões de justiça social. [37]. Por exemplo, relativamente à venda direta de testes genéticos ao consumidor, as bases científicas desses testes bem como a sua utilidade clínica pode ser muito questionável. A literacia dos indivíduos que recorrem a esses testes também é muito variável. Dado que, no caso dos testes genéticos, é imprescindível a análise dos resultados e aconselhamento por parte de médicos especialistas, esta oferta pode gerar uma utilização excessiva de recursos com testes de valor preditivo reduzido e com utilidade clínica contestável [38].

Relativamente à legislação, esta deve acompanhar a evolução da genómica e da saúde pública. No caso de Portugal, a lei é restrita relativamente à área da genómica em saúde pública e aos testes genéticos, devendo haver abertura para eventuais alterações. Por exemplo, na lei n.º 12/2005, de 26 de Janeiro, artigo 6.º, alíneas 3 e 4 deveriam também incluir-se os testes neonatais. Os mesmos podem ser definidos numa nova alínea do artigo 10.º como "os que permitam o diagnóstico precoce de doenças em recém-nascidos, com a finalidade de aplicar um tratamento precoce e evitar agravamento de deficiência ou incapacidade".

TECNOLOGIAS DA INFORMAÇÃO

Para a integração da genómica em saúde pública, os registos nacionais bem como as ferramentas bioinformáticas são imprescindíveis, desde as bases de dados e a sua constante atualização, ao desenvolvimento de e-sistemas e software, com o objetivo de facilitar a utilização da informação e testes genéticos por parte dos clínicos e dos profissionais [13].

As tecnologias de informação têm um papel fundamental no desenvolvimento e criação de serviços inovadores que sejam uma solução para problemas de saúde, gestão, administração e com impacto na saúde pública. Estas podem facilitar a nível dos custos e do tempo, melhorando a tomada de decisão, podem fornecer respostas e orientação, podem auxiliar numa melhor avaliação e teste, e pode ser desenvolvido em novos suportes: software para a Internet ou para telemóveis [39].

No entanto, associado a esta área estão os problemas éticos relativos à partilha, privacidade e proteção de dados, dado que é importante definir o que fazer com os dados provenientes dos estudos ocupacionais e populacionais.

Policy paper

Genómica em Saúde Pública: como integrar a genómica nos serviços de saúde pública?

CUSTOS

Globalmente, tem-se considerado o potencial impacto dos testes preditivos e outros nos custos, na qualidade e equidade dos sistemas de saúde, uma vez que o custo dos testes genéticos pode ser menor comparado com o custo da vigilância, prevenção e tratamento [11].

Esta é uma área recente, pelo que os valores dos custos associados aos testes genéticos, tais como a sequenciação do genoma, são ainda muito elevados. No entanto, com a evolução tecnológica, verifica-se uma diminuição significativa do preço e do tempo de realização dos testes (Figura 6).

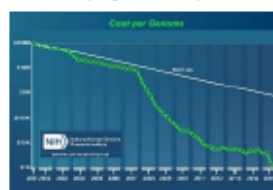


Figura 6 - Gráfico dos custos da sequenciação do genoma humano (inclui todos os custos envolvidos) e as mudanças ao longo dos anos (em dólares), adaptado de NHGRI [40].

Assim, o uso das tecnologias, testes genéticos e da informação genómica devem ser acompanhadas de avaliações custo-efetivas, sistemáticas e com base nas evidências para compensar a sua utilização pelos serviços de saúde (exemplo caixa 3).

Caixa 3 - Exemplo de uma análise custo-benefício da aplicação da farmacogenética na terapêutica da Varfarina [41].

Os genes VKORC1 e CYP2C9 estão associados à resposta terapêutica da Varfarina (anticoagulante oral) e as suas variantes aumentam a sensibilidade a esta, explicando 56% da variabilidade individual na resposta ao tratamento.

Um estudo realizado pelo INSA, prevê que a genotipagem do gene CYP2C9 pode reduzir o risco de trombose nos portadores de alterações neste gene para o nível da população em geral e consequentemente diminuir o nº anual de internamentos (custo médio de 4.057€). Assim o Serviço Nacional de Saúde poderia poupar cerca de 1,5 milhões de euros por ano, para além de melhorar a qualidade e esperança média de vida dos pacientes.

O POTENCIAL DA GENÓMICA EM SAÚDE PÚBLICA A NÍVEL INTERNACIONAL

O reconhecimento da importância da genómica permitiu uma tradução efetiva e responsável do conhecimento baseado no genoma e das tecnologias genéticas para o benefício da saúde da população [3]. Ao longo dos anos foram surgindo várias *networks* e projetos de colaboração internacional com atuação ao nível da integração do conhecimento genómico na saúde pública ou até mesmo a nível de avaliação [2, 3]:

- *Genome-based Research and Population Health International Network (GRaPHInt)*;
- *National Office of Public Health Genomics (CDC)*;
- *Human Genome Epidemiology Network (HuGENet)*;
- *Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP)*;
- *Public Health Genomics European Network*.

Apesar da importância desta área, são poucos os países que já implementaram a genómica nas suas políticas nacionais e nos seus sistemas de saúde (Caixa 4).

Policy paper

Genómica em Saúde Pública: como integrar a genómica nos serviços de saúde pública?

Caixa 4 – Exemplos de países com projetos de integração da genómica na saúde pública.

Reino Unido: No âmbito do Serviço Nacional de Saúde (NHS) foram criados 13 centros de medicina genómica distribuídos por todo o país (<https://www.genomicsengland.co.uk/taking-part/genomic-medicine-centres/>).

Itália: Em 2010, a Itália engloba pela primeira vez a genómica e a medicina preventiva nas suas políticas de saúde pública (2010-2012 *National Prevention Plan (NPP)* e o 2011-2013 *Technical Document for the reduction of the burden of cancer diseases* [42]).

Bélgica: Criada uma *network* para cientistas e clínicos (*Belgian Medical Genomics Initiative (BeMGI)*) com o objetivo de impulsionar a investigação, traduzir o conhecimento genómico para os cuidados clínicos, traduzir as técnicas *next-generation* para as práticas clínicas e preparar as futuras gerações para a utilização das tecnologias genómicas [43].

A genómica em saúde pública é uma área recente, mas com enorme potencial, permitindo aplicar os avanços e as tecnologias genómicas nas práticas dos médicos e dos profissionais de saúde para o benefício dos seus pacientes e da saúde da população, aumentando as respostas aos problemas de saúde. Assim, para a sua integração/implementação no sistema nacional de saúde do país devem ser tidos em consideração vários aspetos.

Após esta reflexão acerca da importância da informação genética, dos exemplos da sua utilidade, dos aspetos essenciais e dos desafios para a integração da genómica em saúde pública dos serviços de saúde, apresenta-se na caixa 5 algumas recomendações para Portugal.

Caixa 5 - RECOMENDAÇÕES PARA PORTUGAL

Continuar e eventualmente alargar o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (Rastreio neonatal);

Sensibilizar os profissionais de saúde para a utilidade e vantagens de incluir a informação genética/genómica na sua prática diária.

Criar mais registos de âmbito nacional relativos a doenças com componente genética (exemplo Registo Nacional de Doenças Raras);

Facultar/ alargar formação pré e pós graduada aos profissionais de saúde nos vários domínios da genética/genómica e desenvolver novas competências com vista à melhoria dos cuidados de saúde;

Criar mecanismos de comunicação entre profissionais das diversas áreas do conhecimento (genética laboratorial, genética clínica, bioinformática, prestação de cuidados, ...) e estimular a colaboração entre várias entidades;

Desenvolver mais estudos de base populacional (epidemiologia genética) com vista à criação de bases de dados específicas da população portuguesa;

Desenvolver outro tipo de estudos de base populacional que contribuam para uma melhor caracterização da população portuguesa (estudos de biomonitorização, exposição ocupacional, estudos do genoma de microorganismos,...) de forma a melhorar a prevenção e a vigilância da doença;

Rever a organização e modo de atuação em caso de desastres, de modo a envolver proteção civil, laboratórios, cientistas, entre outros;

Desenvolver normas para profissionais de saúde aplicarem nas suas práticas;

Prescrever tratamentos mais personalizados com base na informação genética, sempre que possível.

Policy paper

Genómica em Saúde Pública: como integrar a genómica nos serviços de saúde pública?

REFERÊNCIAS

- [1] Genomics and World Health: Report of the Advisory Committee on Health research, Geneva, WHO (2002)
- [2] Brand, A., & Brand, H. (2012). Public health genomics: Relevance of genomics for individual health information management, health policy development and effective health services. *Italian Journal of Public Health*, 3(3-4).
- [3] Boccia, S., Brand, A., Brand, H., & Ricciardi, G. (2009). The integration of genome-based information for common diseases into health policy and healthcare as a major challenge for Public Health Genomics: The example of the methyltetrahydrofolate reductase gene in non-cancer diseases. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 667(1), 27-34.
- [4] Aswili, Y. and S. Varun (2010). "Genetics in public health: Rarely explored." *Indian journal of human genetics* 16(2): 47.
- [5] Forbes, S.A., Beare, D., Bindal, N., Bamford, S., Ward, S., Cole, C.G., Jia, M., Kok, C., Boutselakis, H., De, T., Sondka, Z., Porting, L., Stefancik, R., Hainka, B., Tate, J., Dawson, E., Thompson, S., Jubb, H., and Campbell, P.J. 2016. COSMIC: High-resolution cancer genetics using the catalogue of somatic mutations in cancer. *Curr. Protoc. Hum. Genet.* 91.10.11.1-10.11.37. doi: 10.1002/cphg.21
- [6] Mandil, T. A. and E. D. Green (2011). "Genomics reaches the clinic: from basic discoveries to clinical impact." *Cell* 147(1): 14-16.
- [7] Sequelero, J., Parake, M., Guimarães, B., Rantanen, E., Jaraher, P., Nippert, I., ... & Cessman, J. J. (2012). The wide variation of definitions of genetic testing in international recommendations, guidelines and reports. *Journal of community genetics*, 3(2), 113-124.
- [8] Phillips, K. A., Veerstra, D. L., Ramsey, S. D., Van Bieker, S. L., & Sakowski, J. (2004). Genetic testing and pharmacogenomics: Issues for determining the impact to healthcare delivery and costs. *Am J Manag Care*, 10(7), 425-432.
- [9] Cordeiro, J. V. (2014). Ethical and legal challenges of personalized medicine: Paradigmatic examples of research, prevention, diagnosis and treatment. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 32(2), 164-168.
- [10] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>
- [11] Chia, H. (2008). Gene-based therapeutic approaches. *Nature Education*, 1(1), 210.
- [12] Pirmohamed, M. (2001). Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *British journal of clinical pharmacology*, 52(4), 345-347
- [13] PORTUGAL. Direcção-Geral da Saúde. Direcção de Serviços de Planeamento.
- Rede de Referência Hospitalar de Genética Médica. – Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2004 – 72 p.
- [14] Rudan, I., & Rudan, P. (2004). From genomic advances to public health benefits: the unbearable lightness of being stuck. *Collegium anthropologicum*, 28(2), 483-507.
- [15] Valdez, R., Ouyang, L., & Bolen, J. (2016). Public health and rare diseases: oxymoron no more. *Preventing chronic disease*, 13.
- [16] Alliance: District of Columbia Department of Health. Understanding Genetics: A District of Columbia Guide for Patients and Health Professionals. Washington (DC): Genetic Alliance; 2010 Feb 17. Appendix L: CDC-Genomic Competencies for All Public Health Professionals and Clinicians.
- [17] Scuteri, A., Sanna, S., Chen, W. M., Uda, M., Abal, G., Strait, J., ... & Del, M. (2007). Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet*, 3(7), e115.
- [18] Bertler, G., Carrot-Zhang, J., Ragoussis, V., & Joly, Y. (2018). Integrating precision cancer medicine into healthcare—policy, practice, and research challenges. *Genome medicine*, 8(1), 108
- [19] <http://www.who.int/genomics/about/CVD>
- [20] Rousseau, K., Vinat, L. E., Butterworth, S. L., Hardy, R. J., Holloway, J., Wadsworth, M. E. J., Swallow, D. M. MUC7 haplotype analysis: results from a longitudinal birth cohort support protective effect of the MUC7*5 allele on respiratory function. *Am. Hum. Genet.* 70: 417-427, 2008.
- [21] Xu, X., Fang, Z., Wang, B., Chen, C., Guang, W., Jin, Y., Yang, J., Lewitzky, S., Aulony, A., Parker, A., Meyer, J., Weiss, S. T., Xu, X. A genome-wide search for quantitative-trait loci underlying asthma. *Am. J. Hum. Genet.* 69: 1271-1277, 2001. Note: Erratum: *Am. J. Hum. Genet.* 71: 215 only, 2002.
- [22] Noble, J. A., & Erlich, H. A. (2012). Genetics of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(1), a007732.
- [23] Bonnefond, A., Clement, N., Fawcett, K., Yengo, L., Vaillant, E., Guillaume, J.-L., Dechaume, A., Pevne, F., Roussel, R., Czernichow, S., Herberg, S., Hadjad, S., and 16 others. Rare MTNR1B variants impairing melatonin receptor 1B function contribute to type 2 diabetes. *Nature Genet.* 44: 297-301, 2012.
- [24] SIGMA Type 2 Diabetes Consortium. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature* 506: 97-101, 2014.
- [25] Liang, B., Guo, Y., & Li, Y. (2014). Association between IL-10 gene polymorphisms and susceptibility of tuberculosis: evidence based on a meta-analysis. *PLoS One*, 9(2), e88448.
- [26] Eisenmuth, R. C., & Woo, S. L. (1992). Molecular basis of phenylketonuria and related hyperphenylalaninemia: mutations and polymorphisms in the human phenylalanine hydroxylase gene. *Human mutation*, 1(1), 13-23.
- [27] Korenberg, J. R. (1993). Toward a molecular understanding of Down syndrome. *Progress in clinical and biological research*, 384, 87-115.

Policy paper

Genómica em Saúde Pública: como integrar a genómica nos serviços de saúde pública?

- [28] Gupta, R., Destane, A. M., Forozan, F., Riley-Portuguez, A., Chung, F., Lopetegui, J., & Marchevsky, A. M. (2009). Evaluation of EGFR abnormalities in patients with pulmonary adenocarcinoma: the need to test neoplasms with more than one method. *Modern Pathology*, 22(1), 128.
- [29] <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/bcr-a-fact-sheet>
- [30] Ober, C., & Yao, T. C. (2011). The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunological reviews*, 242(1), 10-30.
- [31] <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/type-1-diabetes/statistics>
- [32] Zhou, Y. A., Ma, Y. X., Zhang, Q. B., Gao, W. H., Liu, J. P., Yang, J. P., ... & Yu, L. (2012). Mutations of the phenylalanine hydroxylase gene in patients with phenylketonuria in Shanxi, China. *Genetics and molecular biology*, 35(4), 709-713.
- [33] Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th edition. McGraw-Hill, New York; 2001. pp. 1667-1724.
- [34] Mikorbané, A., Ravel, A., Mircher, C., Sturtz, F., Grattau, Y., Rethoné, M. O., ... & Mobley, W. C. (2009). The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genetics in Medicine*, 11(9), 611-616.
- [35] Roberts, J. S., Dolinoy, D., & Tarini, B. (2014). Emerging issues in public health genomics. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 15, 461-480.
- [36] Bellagio Statement. Genome-based Research and Population Health. Report of an expert workshop held at the Rockefeller Foundation Study and Conference Center, Bellagio, Italy, 14-20 April 2005
- [37] Roberts, J. S., Dolinoy, D., & Tarini, B. (2014). Emerging issues in public health genomics. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 15, 461-480.
- [38] McGuire, A. L., & Burke, W. (2008). Raiding the medical commons: an unwelcome side effect of direct-to-consumer personal genome testing. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 300(22), 2669.
- [39] Hogeweg, P. (2011). The roots of bioinformatics in theoretical biology. *PLoS Comput Biol*, 7(3), e1002021
- [40] <https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/>
- [41] Raimundo, A., Picanço, I., Silva, M. B. D., & Vicente, A. M. (2013). Análise de custo-benefício da farmacogenética na terapêutica com varfarina.
- [42] Simone, B., Mazzucco, W., Gualano, M. R., Agodi, A., Coviello, D., Briccarelli, F. D., ... & Varesco, L. (2013). The policy of public health genomics in Italy. *Health policy*, 110(2), 214-219.
- [43] Manolio, T. A., Abramowitz, M., Al-Mulla, F., Anderson, W., Belling, R., Berger, A. C., ... & Csiszarsky, V. H. (2015). Global implementation of genomic medicine: we are not alone. *Science translational medicine*, 7(290), 290pe13-290pe13.
- [44] Dean L. Warfarin therapy and the genotypes CYP2C9 and VKORC1. In *Medical genetics summaries*. Bethesda (MD): NCBI(US); 2012- (accessed October 17th 2017).
- [45] Illing P, Purcell AW, McCluskey J. The role of HLA genes in pharmacogenetics: unravelling HLA-associated adverse drug reactions. *Immunogenetics* 2017; 69(8-9): 617-630.